

LA DIGITALINE

AU POINT DE VUE

CHIMIQUE, TOXICOLOGIQUE ET MÉDICO-LÉGAL

Ce travail était adressé à l'Académie de médecine en 1866 et en 1868, pour le concours du prix Orfila.

Les résultats qu'il contient sont donc, en fait, acquis à la science depuis plus de quatre ans.

Le programme posé par l'Académie était le suivant :

1° Isoler la digitaline ;

2° Rechercher quels sont les caractères chimiques qui, dans les expertises médico-légales, peuvent servir à démontrer l'existence de la digitaline et celle de la digitale ;

3° Quelles sont les altérations pathologiques que ces substances peuvent laisser à leur suite dans les cas d'empoisonnement ?

4° Quels sont les symptômes auxquels elles peuvent donner lieu ?

5° Jusqu'à quel point et dans quelle mesure peut et doit être invoquée l'expérimentation sur les animaux des matières vomies, de celles trouvées dans l'économie ou des produits de l'analyse, comme indice ou comme preuve de l'existence du poison ou de l'empoisonnement ?

L'Académie de médecine a accordé à ce travail une récompense de 1,400 francs.

LA DIGITALINE

AU POINT DE VUE

CHIMIQUE, TOXICOLOGIQUE ET MÉDICO-LÉGAL

PAR LE DOCTEUR

E. HOMOLLE

Chevalier de la Légion d'honneur
Membre de la Société médicale des hôpitaux de Paris
Lauréat et associé libre de la Société de pharmacie de Paris
Membre correspondant des Sociétés médicales de Bonn, de Madrid, d'Athènes, de Ferrare, etc.

ET PAR

G. HOMOLLE

Interne en médecine des hôpitaux de Paris



PARIS

TYPOGRAPHIE FÉLIX MALTESTE ET Cie

RUE DES DEUX-PORTES-SAINT-SAUVEUR, 22.

—

1872



EXTRAIT

De l'Union Médicale (3e série), année 1872.

INTRODUCTION

A Monsieur le Docteur Amédée Latour

Rédacteur en chef de l'UNION MÉDICALE

Cher confrère,

Vous avez bien voulu, en juin 1864, à propos de l'affaire La Pommerais, accueillir dans l'UNION MÉDICALE le travail dans lequel je cherchais à résumer l'état de la science sur la question de la digitaline. La note lue par M. le professeur Gubler à l'Académie de médecine (séance du 21 mai), les observations qu'elle a provoquées de la part de M. Devergie et la lettre de M. Marrotte, dans le numéro du 30 mai de l'UNION MÉDICALE, me paraissent donner une certaine opportunité à l'étude nouvelle que mon fils et moi avons faite sur la digitaline, au point de vue chimique, toxicologique et médico-légal. Si vous jugez que ce travail, dont nous avons éliminé toute la partie historique et critique, puisse intéresser les lecteurs de l'UNION MÉDICALE, je vous serai reconnaissant de lui ouvrir cette fois encore ses colonnes.

Agréez, cher confrère, l'expression de mes sentiments les plus affectueux.

Dr HOMOLLE.

LA DIGITALINE

AU POINT DE VUE

CHIMIQUE, TOXICOLOGIQUE ET MÉDICO-LÉGAL



PRÉPARATION DE LA DIGITALINE.

Le mode de préparation de la digitaline n'a guère subi de modifications importantes depuis nos premiers travaux; aucune de celles qui ont été proposées ne nous a paru réaliser un véritable progrès; nous nous en tenons donc au procédé décrit dans nos mémoire antérieurs et qui a pris place au Codex (1).

Il est de toute évidence que le produit ainsi obtenu, digitaline chloroformique, représente les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la digitale et en renferme le principe actif, s'il ne le constitue pas absolument. L'emploi de divers dissolvants doit donc permettre d'en éliminer les traces de substances étrangères qui l'accompagnent.

C'est par cette méthode analytique, c'est en essayant successivement le pouvoir de dissolution élective des divers menstrues, que nous sommes arrivés à obtenir la digitaline sous la forme d'un produit blanc et cristallin.

Voici comment nous avons opéré :

Vingt grammes de digitaline obtenue par solution dans le chloroforme, en suivant le procédé du Codex, sont traités à froid par la benzine, qui en sépare de la digitalose cristallisée et de la matière grasse, acide, nauséabonde (acide digitoléique).

Après ce premier traitement, la digitaline, séchée et pulvérisée, est lavée à l'éther pur qui dissout une substance jaune, visqueuse, aromatique, mêlée de cristaux microscopiques de digitalose, encore très-amère et retenant évidemment de la digitaline; puis reprise par l'alcool à 95° *centésim.* La solution filtrée sur 50 gr. de charbon animal, lavé successivement à l'acide chlorhydrique, à l'eau distillée et à l'alcool, est versée sur des assiettes et laisse, par évaporation à l'air libre, une

(1) J'avais remis en 1864 à la Commission du Codex, sur la demande de son président, une Note sur la préparation de la digitaline et fait, moi-même, au laboratoire de l'École de médecine, l'application du procédé sur 2 kilogr. de poudre de digitale.

couche mince, évidemment cristalline, entourée d'une zone jaune paille transparente sous forme de vernis. Les portions cristallisées étant mises à part, le reste du produit coloré, lavé à froid avec deux fois son poids d'alcool à 44° *centésim.*, et jeté sur un filtre, laisse passer une solution jaune citrine, tandis que le filtre retient la partie indissoute, blanche et manifestement cristalline sous le microscope. Repris, en effet, par l'alcool à 90° *centésim.*, ce produit cristallise et peut être réuni aux premières portions comme digitaline pure.

On peut simplifier le procédé de cette façon : La digitaline chloroformique lavée à la benzine et séchée avec soin, est dissoute dans cinq fois son poids d'alcool à 90° *centésim.*, et la solution filtrée est additionnée d'eau distillée qui en précipite la digitaline, sous forme d'une pâte molle qu'on malaxe dans l'alcool faible. Deux dissolutions et cristallisations successives fournissent un produit blanc et cristallin. Enfin, on peut isoler d'emblée et directement la digitaline par le mode opératoire suivant :

Dix kil. de poudre de feuilles de digitale pourprée, sont traités à froid par l'eau (méthode de déplacement) de manière à obtenir 30 litres de liquide pesant 1,050 à + 15° centig. Après l'addition successive de sous-acétate de plomb, de carbonate de soude et de phosphate d'ammoniaque (1), la liqueur filtrée, limpide, jaune orange foncé, au lieu d'être précipitée comme dans l'ancien procédé par le tannin, est agitée par portions successives dans un flacon à tubulure inférieure avec 500 gr. de benzine rectifiée qui est décantée et mise à part.

Le macéré digitalique est repris et agité de la même façon avec 500 gr. de chloroforme. Celui-ci, recueilli par décantation, offre une teinte jaune verdâtre pâle, qu'il perd par filtration sur le charbon animal lavé. Évaporée sur des assiettes, la solution chloroformique abandonne une substance jaune paille, transparente, vernissée qui, reprise par l'alcool à 90° centigr. et filtrée à nouveau sur le charbon animal, donne par évaporation à l'air libre une couche blanche, cristalline, mamelonnée, entourée d'une zone plus colorée qu'on peut en séparer facilement.

En résumé, la digitaline chloroformique retient des *traces* de quelques substances qui s'opposent à sa cristallisation, et qu'on peut en éliminer par des lavages successifs :

1° A la benzine, qui enlève l'acide digitoléique et la digitalose ;

2° A l'éther pur, qui en sépare une matière résinoïde, jaune, molle, visqueuse, aromatique ;

3° A l'alcool faible (44° *centésim.*), qui entraîne, il est vrai, une faible partie du principe amer associé à la digitalide et à de la matière colorante, mais laisse indis-

(1) On peut encore, après l'addition de sous-acétate de plomb en excès, filtrer la liqueur et y faire passer un courant d'hydrogène sulfuré.

soute la plus grande partie de la digitaline désormais apte à prendre la forme cristalline.

Il est d'une extrême importance, dans la préparation de la digitaline, de séparer surtout deux substances qui peuvent en imposer sur la pureté et la beauté du produit : la digitalose et le digitalin, toutes les deux solubles dans l'alcool concentré et d'un blanc éclatant; la première d'une cristallisation magnifique. Ces deux substances, inertes, insipides quand elles sont tout à fait isolées, adhèrent avec force à la digitaline dont une faible proportion peut leur communiquer l'amertume et les apparences d'un produit pur.

Convaincus, comme médecins, que les principes actifs des végétaux doivent être obtenus dans l'état qui les éloigne le moins de celui sous lequel l'organisme vivant les a élaborés dans la plante, conduits par l'expérience à constater combien ces principes sont facilement altérés ou modifiés par les agents énergiques, nous avons repoussé de la préparation de la digitaline l'emploi de la chaleur aussi bien que celui des réactifs chimiques qui auraient pu la modifier.

Ce mode de traitement, appliqué d'ailleurs à d'autres plantes : digitale jaune et ferrugineuse, gratiole, scille, petite centaurée, *pentstemon gentianoïdes*, nous a permis d'en extraire des produits analogues à la digitaline.

PROPRIÉTÉS DE LA DIGITALINE CRISTALLISÉE.

La digitaline pure se présente sous la forme de cristaux microscopiques, blancs, réfractant fortement la lumière. Les cristaux, quand la digitaline se dépose au sein d'une solution concentrée, se réunissent généralement en groupes mamelonnés qui, sous le microscope, présentent une foule d'aspérités brillantes et une cassure rayonnée.

La digitaline cristallisée est très-amère et provoque, quand on en dépose une parcelle sur la langue, un sentiment d'engourdissement assez persistant. L'amertume, encore sensible dans une solution renfermant par litre d'eau, 3 milligrammes de digitaline, est à peu près double de celle de la quinine pure ; elle est environ moitié de celle de la strychnine.

La digitaline a une action très-irritante sur la peau dénudée de son épiderme et sur les muqueuses; la plus faible quantité de digitaline pulvérulente répandue dans l'air, provoque de violents éternuements; une parcelle introduite dans l'œil détermine, après quelques minutes, de la douleur et du larmoiement, suivis plus tard de trouble de la vue, lié à une certaine opalinité de la cornée; enfin un véritable spasme de la glotte peut résulter de la présence de quelques particules de digitaline dans l'air inspiré.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

La digitaline est plus pesante que l'eau, sa densité spécifique, obtenue par la méthode du flacon, égale 1,248.

La digitaline cristallisée est inaltérable à l'air, elle n'est pas hygrométrique : après une exposition prolongée à la température de + 100° centig., nous n'avons constaté qu'une perte de 1/20 sur une digitaline déposée de la solution alcoolique à la température ambiante et qui était restée à l'air libre. La lumière polarisée n'est pas déviée par la digitaline pure, ainsi qu'il résulte d'expériences faites avec une solution de 5 gr. pour 50 centim. cubes d'alcool à 80° centig. Celle-ci s'est montrée tout à fait inactive aux polarimètres de Dubosc et d'Hoffmann.

La digitaline ne subit pas une fusion franche lorsqu'on la soumet à l'action de la chaleur ; vers + 120° centig. elle s'agglutine en adhérant aux parois du tube, prend une teinte jaune paille, un aspect demi-transparent, et se boursoufle en formant un champignon ; à + 180° elle brunit, son odeur se modifie, elle devient en partie insoluble dans l'alcool ; en un mot, elle est altérée.

Sur une lame de platine, elle brûle en fusant avec une flamme jaunâtre un peu fuligineuse et répand une odeur analogue à celle de l'oliban. Le charbon adhérent à la lame de platine peut être brûlé complétement par l'addition de quelques gouttes d'acide nitrique.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

La digitaline est un corps neutre, sans action sur le papier de tournesol ; elle ne renferme pas d'azote comme on peut s'en assurer par le procédé de M. Lassaigne.

La solubilité dans l'eau, controversée au point de faire croire à l'existence de deux digitalines, est singulièrement modifiée, suivant qu'on agit sur la digitaline pure ou sur cette substance associée à la digitalide.

La digitaline pure est à peu près insoluble dans l'eau froide.

Lalcool à 50° centés. n'en dissout que des traces.

L'alcool à 90° centés. la dissout dans une très-forte proportion, au point que la solution prend une consistance presque sirupeuse.

L'alcool méthylique la dissout également.

L'éther *pur* n'a qu'une très-faible action dissolvante sur la digitaline, mais, pour peu qu'il renferme d'alcool, son pouvoir dissolvant augmente considérablement.

Le chloroforme dissout très-bien la digitaline pure, et depuis longtemps nous l'avons employé comme moyen de purification.

Lorsque l'on emploie comme menstrue l'acool ou l'éther alcoolisé, la digitaline se dépose sous forme cristalline ; avec le chloroforme, au contraire, on n'obtient qu'un produit amorphe ayant l'apparence d'un vernis transparent.

Le sulfure de carbone et la benzine sont presque sans action sur la digitaline, ce qui permet de les utiliser pour séparer de celle-ci la digitalose et l'acide digitoléique.

Voici les chiffres que nous avons notés :

10	grammes	d'eau distillée ont dissous à peine. . .	0 gr 002mm	de digitaline.
10	—	d'alcool à 50° *centésim.* ont dissous. . .	0 005	—
10	—	d'alcool à 90° *centésim*	1 290	—
10	—	de chloroforme	0 710	—
10	—	d'éther pur	0 015	—

Ces expériences ont été faites à la température de + 13° centig. (1). Les liquides étaient laissés pendant quatre heures en présence d'un excès de digitaline et agités à plusieurs reprises.

La glycérine dissout une proportion assez notable de digitaline, et cette solution peut être employée avec avantage dans les expériences sur les animaux.

L'huile d'amandes douces et l'acide oléique retiennent une faible quantité de digitaline.

ACTION DES RÉACTIFS.

L'acide sulfurique concentré brunit la digitaline et la transforme en une masse poisseuse de couleur sépia qui passe souvent au rouge hyacinthe.

Si l'on ajoute de l'eau distillée, il se forme des flocons noirs insolubles qui deviennent bientôt verdâtres. Si l'on concentre la liqueur, la coloration verte s'accuse plus nettement, puis passe au pourpre pour revenir ensuite, à mesure que l'eau se vaporise, à une teinte brune, comme charbonneuse ; il se dégage alors de l'acide sulfureux et de l'acide carbonique. Au dire de Walz, la matière verte que l'on précipite par l'eau est de la digitaline modifiée insoluble. Nous ne saurions admettre cette hypothèse : la digitaline est détruite par l'acide sulfurique, même dilué ; le produit qui résulte de cette réaction est privé d'amertume ; il est sans action toxique sur la grenouille.

Lorsqu'on ajoute une parcelle de bichromate de potasse ou de peroxyde de manganèse au mélange d'acide sulfurique et de digitaline, on voit se produire une série de teintes qui varient du vert intense au bleu ardoisé et au brun.

Si, au lieu d'acide sulfurique concentré, on emploie l'acide dilué, la digitaline est encore brunie et, ainsi que nous l'avons dit, détruite.

L'acide chlorhydrique donne avec la digitaline pure une coloration d'un beau vert ; la dissolution est incomplète, le liquide est peu coloré, tandis que la partie indissoute prend une nuance très-foncée. Nous regardons cette réaction comme spécifique.

(1) A chaud la solubilité augmente dans une forte proportion.

Le gaz chlorhydrique donne lieu à la réaction, aussi bien que l'acide liquide, et même mieux.

Si l'on place sous une cloche deux petites capsules de porcelaine contenant : l'une de l'acide chlorhydrique pur, l'autre quelques cristaux de digitaline, ceux-ci ne tardent pas à se colorer d'une manière intense par les vapeurs chlorhydriques.

Nous pensons, malgré les idées émises par MM. Lefort et Walz, que c'est au principe actif amer qu'appartient cette réaction caractéristique.

La matière verte produite paraît être peu stable; si on l'expose à l'air, sa coloration fait place à une teinte brune : une solution, dans le chloroforme, qui présentait une couleur émeraude magnifique, devint assez rapidement brune, même dans un tube bouché.

Nous avons lavé avec soin ce produit jusqu'à ce que l'eau de lavage cessât d'être acide et de précipiter le nitrate d'argent, puis nous l'avons redissous dans l'alcool; la solution ne se troublait pas par le sel argentique, mais évaporée et calcinée avec la chaux pure, le résidu, dissous dans l'acide nitrique *pur* et filtré a précipité la solution d'azotate d'argent. On doit en conclure que la matière verte retient du chlore à l'état de combinaison.

L'acide nitrique concentré dissout la digitaline avec dégagement de vapeurs rutilantes et forme un liquide brun qui passe bientôt au jaune doré.

L'addition d'une goutte d'ammoniaque à cette solution évaporée à siccité, la fait tourner au rouge.

L'acide phosphorique colore, à la longue, la digitaline en vert.

L'acide acétique dissout la digitaline sans l'altérer; la solution évaporée laisse déposer le principe amer sous forme cristalline avec sa réaction caractéristique.

Les acides tartrique, citrique, oxalique, benzoïque, en solution aqueuse, dissolvent également la digitaline. Une de nos expériences semblerait indiquer que la digitaline, traitée par l'acide acétique, est devenue plus soluble dans l'eau et moins soluble dans le chloroforme.

Le tannin précipite la digitaline de sa solution aqueuse sous forme de flocons blancs caillebotés. Ce tannate est parfaitement soluble dans l'alcool lorsqu'il est humide; il ne semble pas constituer un composé bien défini, et lorsqu'on sépare le tannin par l'oxyde de plomb, on ne retrouve jamais une quantité de digitaline égale à celle qu'on avait traitée primitivement.

La potasse et la soude caustiques dissolvent la digitaline en la brunissant et lui font perdre son amertume. Nous avons, à l'exemple de M. Kossmann, traité la digitaline par une solution de potasse à la chaux; elle s'est à peu près complétement dissoute et le liquide, additionné d'un excès d'acide sulfurique, a fourni un précipité qui, lavé et dissous dans l'alcool, a cristallisé. C'est l'acide digitalinique insoluble dans l'eau; ce corps se dissout dans l'alcool et le chloroforme. Il prend avec

l'acide chlorhydrique une coloration jaune qui tourne légèrement au vert.—Avec les carbonates alcalins l'action est analogue, mais plus lente.

L'ammoniaque en solution concentrée dissout lentement la digitaline, et l'on peut précipiter de la liqueur par un acide une matière floconneuse blanche, insoluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, se colorant en vert par l'acide chlorhydrique; c'est probablement encore de l'acide digitalinique.

Nous avons fait passer un courant de chlore gazeux à travers une solution alcoolique de digitaline pure, mais encore légèrement coloré; la liqueur est devenue incolore et, après évaporation à une douce chaleur, a abandonné une matière verte qui s'est déposée sous forme de vernis insoluble dans l'eau.

Nous avons placé dans un flacon rempli de chlore gazeux sec et pur une capsule contenant de la digitaline; celle-ci a pris une teinte ardoisée; dissoute dans quelques gouttes de chloroforme, elle donne une solution verte et, après évaporation, un corps d'une couleur émeraude magnifique. Celui-ci, comme le produit obtenu par l'acide chlorhydrique, est peu stable et la solution alcoolique, au lieu de rester verte, tourne assez rapidement au brun.

La teinture d'iode ne produit aucun trouble dans la solution alcoolique de digitaline. L'iodure de potassium ioduré n'a donné, dans les mêmes conditions, aucun précipité. Un mélange des solutions alcooliques d'iode et de digitaline prend une couleur rose vif; mais, évaporé à chaud, finit par revêtir une belle teinte verte.

La digitaline exposée aux vapeurs du brome, prend une couleur orangée et se ramollit; dissoute dans le chloroforme, elle laisse, par l'évaporation de celui-ci, une couche vernissée jaune que la chaleur fait tourner au vert.

Presque tous les réactifs salins usuels ont été essayés par nous, et les résultats ont toujours été négatifs.

Les chlorures d'or et de platine qui forment avec les alcaloïdes des sels doubles employés souvent à la détermination de la formule de ces principes organiques, ne donnent aucun précipité avec la digitaline.

L'azotate d'argent, celui de mercure, le perchlorure de fer, le biiodure de mercure dissous dans l'iodure de potassium, ont été sans action.

Le ferro-cyanure de potassium, indiqué par M. Falken (*Annuaire de thérapeutique*, 1843) pour essayer la digitale, ne précipite pas les solutions de digitaline. Enfin l'acide phospho-molybdique ne produit aucune réaction appréciable.

Les solutions de digitaline perdent leur amertume lorqu'elles sont mises en contact avec diverses matières organiques (albumine, fibrine, chair musculaire, tissu du foie; et, à un moindre degré, gluten, pain, caséum). Cette fixation, au moins partielle du principe amer, rend compte des difficultés que présente la recherche de la digitaline mêlée à des matières alimentaires.

Le suc gastrique dissout la digitaline sans l'altérer; mais le chyme fait disparaître son amertume, au moins en partie.

Le charbon animal retient la digitaline.Cette propriété, qu'on a cherché à utiliser pour isoler la digitaline et quelques autres principes immédiats, entraîne nécessairement une perte de produit dans les manipulations destinées à la recherche de la digitaline.

NATURE DE LA DIGITALINE

Après Walz, avec MM. Bouchardat, Ludwig et Goëthals, M. Kossmann admet que la digitaline est un glycoside analogue à la salicine.

Nous avons répété l'expérience de M. Kossmann, en suivant exactement ses indications, sur la digitaline chloroformique d'abord et, depuis, sur la digitaline cristallisée, et nous n'avons jamais constaté la présence de la glycose dans la liqueur.

Nous avons alors essayé comparativement par le même procédé, et dans des conditions identiques,

1° La digitaline pure;

2° La digitaline de Merck;

3° La portion de cette digitaline insoluble dans l'alcool;

4° La digitalide et le digitalin, — et nous avons eu les résultats suivants avec les réactifs Fromhers et Boddger:

Digitaline pure: Pas de réduction avec le réactif Fromhers ni avec le réactif Boddger;

Digitaline de Merck: Réduit le réactif Fromhers, réduit incomplétement le réactif Boddger;

Portion insoluble de la digitaline de Merck: Réduit le réactif Fromhers; réduit incomplétement le réactif Boddger;

Digitalin et digitalide: Réduction avec les deux réactifs.

Ne doit-on pas en conclure que la glycose produite dans ces expériences dérive des substances associées à la digitaline, et que celle-ci, amenée à l'état de pureté, ne peut être considérée comme un glycoside.

La digitaline n'est pas un alcaloïde. Cela ressort avec la dernière évidence de l'exposé que nous avons fait. C'est un corps neutre non azoté qui, à notre connaissance, ne contracte de combinaison chimique qu'avec le tannin.

On peut cependant considérer comme une combinaison l'adhérence de la digitaline à la matière désignée par H. et Q. sous le nom de digitalide, adhérence que l'hydrate plombique paraît surtout apte à détruire.

ANALYSE ÉLÉMENTAIRE.

La moyenne de trois analyses nous a donné les résultats suivants :

C 62,08 H 8,23

Ces chiffres diffèrent peu de ceux donnés pour la digitaline chloroformique dans notre mémoire de 1864 :

C 62,85 H 7,62

Il est impossible, avec ces données et sans connaître le poids anatomique d'une substance qui ne forme pas de combinaisons définies, de déterminer une formule exacte.

Nous n'avons pas constaté de différences importantes entre la digitaline cristallisée et la digitaline chloroformique, au triple point de vue de l'amertume, des réactions et propriétés chimiques, et enfin de l'action physiologique ou plutôt toxique.

Le degré d'amertume déterminé par la méthode de dilution, offre à peine une nuance un peu plus prononcée pour la digitaline cristallisée.

Les propriétés chimiques sont pour ainsi dire identiques; les réactions sont les mêmes, mais la digitaline chloroformique est un peu plus soluble dans l'eau et l'alcool faible. Elle abandonne à l'éther pur une matière résinoïde, molle, aromatique et de la digitalose. Enfin elle retient encore un peu de digitalide qui paraît faciliter sa solubilité dans l'eau.

Des expériences comparatives instituées pour étudier la puissance toxique des deux produits (digitaline cristallisée, digitaline chloroformique) n'ont pas permis de constater un degré d'énergie sensiblement plus grand à l'un qu'à l'autre.

Il nous paraît, de plus, qu'il sera de toute impossibilité, dans une expertise médico-légale, de ramener à l'état cristallin la parcelle de poison sur laquelle on opère; tandis que la solubilité dans le chloroforme, l'amertume intense, la réaction chlorhydrique et enfin l'action toxique sur la grenouille, formeront des éléments de conviction le plus souvent suffisantes.

La digitaline obtenue directement par l'agitation avec le chloroforme d'un macéré de digitale, est plus belle que celle préparée au moyen du tannate; mais nous avons dit quelle faible proportion donnait ce procédé. Les liqueurs digitaliques restent chargées d'une proportion considérable de principe amer que le chloroforme n'en peut isoler; peut-être en raison de sa combinaison avec la digitalide. Reprises, en effet, par l'ancien procédé, elles ont donné un tannate dont nous avons séparé une nouvelle quantité de digitaline chloroformique qui a pu, à son tour, être amenée à l'état cristallin, au moyen de lavage à l'alcool faible (44° *centésim.*). Faut-il supposer que les portions solubles séparées par ces lavages, cons-

tituent une digitaline différente de celle que nous avions obtenue sous forme cristalline? ou bien l'obstacle à la cristallisation tient-il, comme dans la mélasse, à la présence de certains corps combinés ou simplement juxtaposés. En d'autres termes, faut-il admettre dans la digitale pourprée plusieurs principes amers doués des mêmes propriétés organoleptiques et ne différant que par quelques caractères physiques ou chimiques? Les expériences suivantes nous paraissent permettre d'affirmer le contraire.

Les liqueurs alcooliques faibles, provenant des lavages de la digitaline cristallisée, agitées avec une petite quantité d'oxyde de plomb hydraté préparé par précipitation du sous-acétate, sont filtrées et mêlées à du charbon animal lavé. Le mélange séché est repris par l'alcool à 95° *centésim.*, et donne une nouvelle quantité de digitaline cristallisée, dont il faut séparer encore une petite portion soluble dans l'alcool faible, mais susceptible d'être amenée presque entièrement à l'état cristallin par le même procédé.

En présence des résultats si nets qui nous montraient dans la digitale l'existence d'un seul principe actif amer, nous étions conduits à nous demander si la digitaline soluble (digitaline de Merck) constituait un principe immédiat distinct, doué de caractères véritablement spécifiques. Voici l'expérience que nous avons faite pour nous édifier sur ce sujet :

20 grammes de digitaline de Merck sont traités par l'alcool à 95° *centésim.* qui n'en dissout que 7 gr, 40. Cette portion, évaporée à l'air libre, se présente sous l'aspect d'un vernis jaune pâle, fendillé, non hygrométrique; ses réactions ne diffèrent que par leur intensité de celles de la digitaline chloroformique; son amertume est sensible dans une solution à 0 gr, 006 par litre.

Traitée par le chloroforme, elle lui abandonne 1,80 de digitaline presque pure, qui, après lavage à la benzine et à l'éther, est redissoute dans l'alcool à 95° *centésim.* et cristallise.

Les 12 gr, 60 insolubles dans l'alcool à 95° *centésimaux* sont traités par l'alcool à 80° *centésim.;* on obtient ainsi 8 gr, 10 d'une matière qui se dépose en écailles brunes, sèches, transparentes, insolubles dans le chloroforme, d'une amertume très-affaiblie, mais dont on peut, après l'action de l'hydrate de plomb, séparer une nouvelle quantité de digitaline pure.

Le résidu (4 gr, 50) présente une masse blanchâtre, pulvérulente, conservant un peu d'amertume, et assez analogue au digitalin.

Nous avons constaté une décroissance des effets toxiques en comparant la digitaline pure à celle de Merck et celle-ci au produit qu'en sépare l'alcool à 80° *centésim.*

Deux faits ressortent évidemment de ces recherches :

1° La digitaline dite soluble est un produit complexe dans lequel la digitaline pure est unie à une proportion notable de matières inertes;

2° Le degré de pureté influe d'une manière considérable sur la solubilité dans l'eau, de sorte que celle-ci semble être en raison inverse de l'autre.

Enfin, nous regardons comme parfaitement démontrée la proposition suivante, qui résume nos recherches chimiques : *Il n'existe dans la digitale pourprée qu'un seul principe actif amer, méritant le nom de digitaline* (1).

Les substances qui accompagnent la digitaline dans la plante sont connues grâce aux travaux de Quevenne, de Kossmann et aux nôtres. Elles n'offrent, en général, qu'un intérêt purement chimique ; nous voulons seulement appeler l'attention sur la matière acide, grasse, vireuse, nauséabonde séparée par la benzine (*acide digitoléique*), dont les effets toxiques diffèrent de ceux de la digitaline. (V. *Archives générales de médecine*, juillet 1861.)

En résumé, la conclusion pratique à laquelle conduit l'étude de la digitaline cristallisée peut se formuler dans les propositions suivantes :

La digitaline est un principe immédiat d'une nature bien définie, un *médicament* d'une composition toujours identique.

Elle a sur le cœur une influence régulatrice et ne devient un agent perturbateur que dans les cas où l'on a dépassé les doses thérapeutiques.

Enfin, sa préparation entraîne l'élimination d'une matière nauséeuse toxique, *acide digitoléique*, qui l'accompagne dans la plante.

Si la digitaline n'a pas été unanimement accueillie par le Corps médical, on peut expliquer ce fait : 1° par la qualité très-différente des produits livrés au commerce sous le nom de digitaline (v. Goethals, *Histoire chimique de la digitaline*, Gand, 1864) ; — 2° par la divergence des opinions émises et le désaccord des descriptions données par les chimistes qui n'agissaient pas sur des produits identiques.

Un autre fait non moins fâcheux, c'est qu'en général, les auteurs n'ont pas tenu un compte suffisant des travaux antérieurs à leurs recherches ; de là des redites ou des contradictions, et surtout une synonymie qui n'a pas peu contribué à compliquer la question. On a créé des noms nouveaux pour des produits déjà dénommés, on a attribué des noms anciens à des corps pour lesquels ils n'avaient pas été créés ; le nom même de *digitaline* a été enlevé au principe actif amer, ainsi désigné dès l'origine.

Il serait inutile et fastidieux de faire ici l'énumération des noms plus ou moins étranges dont s'est trouvée ainsi encombrée l'étude de la digitale ; mais il y a,

(1) L'unicité du principe actif amer de la digitaline nous paraît ressortir également des expérimentations nombreuses faites dernièrement sur les grenouilles à l'hôpital militaire du Gros-Caillou. Si ces expériences ne permettent pas, en effet, de se prononcer sur l'intensité relative d'action des diverses digitalines *Homolle, Nativelle, Merck, Tromsdorff, Morson*, digitaline chloroformique extraite des fleurs, des graines, du suc de la digitale pourprée, des feuilles des digitales jaune et ferrugineuse, elles conduisent au moins à admettre une action de même nature, des effets physiologiques semblables, indiquant identité du principe actif.

croyons-nous, justice à rappeler que les corps étudiés dans le premier mémoire d'Homolle et Quevenne sont, aujourd'hui encore, ceux sur lesquels on possède les données les plus certaines.

Disons, enfin, que, depuis bientôt trente ans, la thérapeutique est douée d'un agent nouveau, énergique, constant dans ses effets, et consacré par la plus large expérimentation.

QUELS SONT LES CARACTÈRES CHIMIQUES QUI, DANS LES EXPERTISES MÉDICO-LÉGALES, PEUVENT SERVIR A DÉMONTRER L'EXISTENCE DE LA DIGITALINE OU DE LA DIGITALE?

Il n'est possible de caractériser chimiquement la digitale que par la digitaline; celle-ci est l'intermédiaire obligé sur qui doivent porter les recherches et dont il faut déceler la présence pour affirmer qu'un produit donné renferme de la digitale. Mais la digitaline possède-t-elle des caractères réellement spécifiques? M. le professeur Tardieu, supposant que la justice ait remis entre les mains de l'expert 0 gram. 50 centig. de digitaline ordinaire commerciale, affirme que, dans ce cas fort improbable, mais le plus simple et le plus favorable qu'on puisse imaginer, la chimie ne pourra définir la nature du corps en question et conclut à l'impossibilité absolue pour l'expert chimiste d'arriver par les réactifs seuls à constater la présence de ce produit. (V. Rapport médico-légal. — Affaire Lapommerais.) (1).

Nous ne pouvons partager l'opinion de notre savant maître, et nous croyons qu'on pourrait, dans ces circonstances, et par la chimie seule, déterminer avec certitude

(1) Nous adressions à cette occasion la lettre suivante à M. le professeur Tardieu :

« Très-honoré maître,

« Dans l'instruction de la grave affaire criminelle qui occupe en ce moment la société tout entière, et qui intéresse plus spécialement le Corps médical, une lacune m'a frappé : c'est l'absence du corps du délit.

« Ayant, dans plusieurs circonstances, cherché à isoler des quantités très-minimes de digitaline mêlée à d'autres substances, je prends la liberté de vous adresser l'exposé du procédé que j'ai employé. . . . . . .

« Je suppose que l'on doive agir sur les matières sèches recueillies sur un parquet.

« Les traiter par l'alcool à 90° *centésim.*, à plusieurs reprises, et pendant deux heures au moins chaque fois. Filtrer et agiter avec l'hydrate de plomb humide et bien lavé, c'est-à-dire exempt de soude, de potasse ou d'ammoniaque. Après un contact suffisant, filtrer et évaporer à l'étuve (60° centigr.) jusqu'à consistance sirupeuse; verser dans une éprouvette et y mêler quatre fois son poids de chloroforme ; agiter, laisser reposer et séparer au moyen d'une pipette le chloroforme qui aura gagné le fond de l'éprouvette et qui, versé dans une capsule, laissera déposer par évaporation spontanée la digitaline qu'il aura dissoute. Celle-ci, lavée à la benzine, pour en séparer les matières grasses entraînées, sera reconnaissable à son amertume intense, à la coloration vert émeraude que lui fera prendre l'acide chlorhydrique; et enfin, si la quantité était de quelques milligrammes, à son action toxique et spécifique sur la grenouille. »

la nature de la substance soumise à l'examen. La première chose, en raison de l'impureté de la plupart des produits vendus sous le nom de digitaline, serait de purifier la matière par des dissolutions dans l'alcool concentré (95° *centésim.*) d'abord, puis dans le chloroforme, pour ne soumettre aux essais ultérieurs que la portion soluble dans ces deux menstrues.

L'étude des caractères extérieurs ne fournit aucune donnée vraiment spécifique, même en la supposant amenée à l'état cristallin, ce qui entraînerait des manipulations répétées et une perte notable de substance.

La saveur amère mérite attention : ce signe, qui n'aurait pas de valeur pris isolément, en acquiert une véritable lorsqu'il se joint à d'autres caractères, et d'ailleurs sa recherche n'exige l'emploi que d'une très-minime quantité de matière.

L'absence de précipité avec les chlorures d'or et de platine élimine d'emblée presque tous les alcaloïdes, et ce signe, bien que négatif, nous paraît d'une haute importance. Sans répéter ce que nous avons dit de l'action des autres réactifs, nous arrivons de suite à un caractère que nous considérons comme tout à fait spécifique; nous voulons parler de la coloration *vert émeraude* qui se produit au contact de l'acide chlorhydrique pur et concentré, et qui, d'après nos recherches, ne prend naissance avec aucun autre principe immédiat.

Quelques objections ont été faites à cette réaction; on a dit que le chlorophylle et la matière colorante de la bile lui pouvaient donner lieu. Nous avons traité, d'après le procédé indiqué dans la première partie de ce mémoire, un mélange de matières végétales riches en chlorophylle, additionné ou non de digitaline. La réaction très-franche dans le cas où la digitaline avait été ajoutée, fit défaut avec l'extrait dépourvu de ce principe. Quant à la bile, l'expérience suivante ne laisse aucun doute sur ce point :

De la bile de bœuf pure est traitée par l'alcool à 95° *centésim.*, la liqueur agitée avec l'hydrate de plomb et filtrée est évaporée à consistance d'extrait, puis reprise par le chloroforme, et la solution laisse par évaporation un résidu qui ne se colore nullement en vert par l'acide chlorhydrique.

Pour constater la réaction chlorhydrique sur la digitaline présumée, nous donnons la préférence au mode d'opérer suivant :

Une parcelle du produit à essayer est déposée au fond d'une petite capsule de porcelaine; on y laisse tomber avec un agitateur en verre deux ou trois gouttes d'acide chlorhydrique pur et concentré, et l'on chauffe légèrement le mélange. La teinte verte ne tarde pas à se manifester; mais lorsque la quantité de matière est si peu considérable, la coloration ne persiste pas plus de vingt-quatre heures. Cette circonstance serait fâcheuse dans le cas où l'expert-chimiste voudrait présenter la tache verte comme pièce à conviction; un moyen de conservation consiste à dis-

soudre la matière verte dans une goutte de chloroforme; elle se dessèche alors sous forme de vernis qui ne change plus d'aspect.

Les réactions produites avec le chlore, le brome, l'iode sont très-caractéristiques. Aucune autre substance toxique d'origine végétale, à notre connaissance, ne leur donne lieu; mais la quantité de digitaline qu'elles exigent pour se produire nettement est un peu plus considérable.

On peut objecter qu'à tant de réactions successives on perdrait toute la matière dont on dispose; aussi conseillons-nous de se borner aux essais suivants :

1° Constater l'amertume intense du produit;

2° Essayer par l'acide chlorhydrique;

3° Dans le cas où l'on disposerait d'une quantité suffisante du produit à reconnaître, essayer l'acide sulfurique, le tannin, le chlore, le brome.

En résumé, nous croyons que la digitaline a dans l'acide chlorhydrique un réactif infaillible et qu'elle possède en outre un certain nombre de caractères chimiques qui peuvent permettre de la reconnaître avec certitude.

Ce que nous venons de dire s'applique à la digitaline purifiée de corps étrangers; la présence de matières extractives aurait l'inconvénient de masquer ou de modifier les réactions. Il faut donc, de toute nécessité, s'appliquer à isoler le poison de la façon la plus complète, et déjà nous avions en 1854 indiqué l'emploi du chloroforme pour séparer la digitaline des granules. Le cas serait presque aussi simple s'il s'agissait d'examiner un sirop, une teinture, un extrait. (V. Union Médicale, 23 et 25 juin 1864.)

Mais nous avons hâte d'arriver aux cas plus difficiles, où la matière toxique se trouve perdue en quelque sorte dans une masse alimentaire, dans des matières vomies, ou dans les viscères même du sujet empoisonné.

Premier cas. — Lorsqu'il y a soupçon d'empoisonnement, sans que rien puisse faire admettre l'emploi de la digitaline plutôt que d'un autre agent toxique végétal, on devra recourir à la méthode de Stas pour la recherche des principes organiques en *réservant au moins la moitié des matières à examiner*.

C'est en effet parmi les alcaloïdes que se trouve le plus grand nombre des poisons végétaux; et si ce procédé ne nous semble pas le plus parfait pour isoler la digitaline mêlée à des matières animales, il a l'avantage de s'appliquer à la généralité des substances toxiques végétales. La moitié réservée doit être traitée comme dans le deuxième cas.

Deuxième cas. — Toutes les fois que les symptômes observés ou quelques autres indices donneraient de grandes probabilités à l'hypothèse d'un empoisonnement par la digitaline ou la digitale, nous pensons qu'il serait préférable d'agir comme il suit.

Les matières vomies ou trouvées dans l'estomac sont jetées sur un filtre. La partie

liquide triturée avec une certaine quantité d'hydrate de plomb (1) est additionnée de son volume d'alcool à 95° *centésim.*, filtrée et évaporée à une basse température. Lorsqu'il se sépare, pendant l'évaporation, des flocons de matière grasse ou albuminoïde, on jette la liqueur sur un filtre préalablement mouillé d'eau distillée. Puis on continue l'évaporation lente, et quand le liquide est à consistance de sirop épais, on le verse dans une éprouvette; on l'agite avec la moitié de son volume de chloroforme que l'on sépare au moyen de la pipette. Ce traitement est répété à deux ou trois reprises, et le chloroforme recueilli est évaporé à l'air libre peu à peu et par doses successives dans une capsule de porcelaine. On arrive ainsi à réunir sur une surface étroite le résidu qui, par une évaporation en masse, formerait une couche diffuse et si ténue qu'on ne pourrait la recueillir sans perte.

Si l'on croyait que cet extrait chloroformique renfermât encore de la matière grasse, un lavage à la benzine, fait avec précaution, l'enlèverait sans toucher sensiblement à la digitaline.

La partie solide des matières vomies restée sur le filtre, et les viscères divisés en minces fragments, sont traités séparément par le procédé suivant :

Ces matières sont additionnées de leur poids d'alcool à 95° *centésim.* et le mélange agité fréquemment. Après plusieurs heures de contact, le liquide est décanté et remplacé par une nouvelle quantité d'alcool; on doit même répéter ce traitement une troisième fois. Les liqueurs réunies et filtrées sont agitées avec l'hydrate de plomb, filtrées de nouveau et évaporées à une température qui ne doit jamais dépasser 40° *centésimaux.*

Le résidu amené à consistance de miel est lavé avec soin à la benzine, puis repris par l'alcool à 95° *centésim.* qui laisse indissoute une assez forte proportion de ce premier extrait.

Une nouvelle évaporation faite dans les mêmes conditions que la précédente, amène le liquide alcoolique à consistance sirupeuse. Il est alors agité dans une éprouvette avec le chloroforme comme dans l'opération sur la portion liquide des matières vomies, et le chloroforme, évaporé de la même façon, laissera un résidu que, pour plus de sûreté, on pourra laver avec précaution à l'éther très-pur et à l'eau distillée (2).

On doit mettre de côté le résidu indissous du second traitement par l'alcool et

(1) Cet hydrate de plomb est obtenu en précipitant une solution d'acétate de plomb tribasique par l'ammoniaque. Il doit être lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée et conservé sous l'eau. La quantité à employer peut être évaluée à 1/20 du poids du liquide à examiner.

(2) Six grenouilles empoisonnées par la digitaline en injection hypodermique et représentant 3 à 4 centigrammes de digitaline, ont été traitées par l'alcool à 95° *centésim.* selon ce procédé et ont permis d'isoler un peu plus de 3 milligrammes de digitaline, dont 2 milligrammes injectés sous la peau de la cuisse d'une grenouille ont déterminé tous les phénomènes de l'intoxication digitalique, et la mort.

les matières séparées par la benzine, l'éther et l'eau distillée, de nouvelles manipulations pouvant encore en retirer des traces de principe amer.

Il ne faut pas perdre de vue, en effet, que la digitaline peut, à la faveur de certaines substances mal déterminées, être dissoute en proportion assez notable par des menstrues, dont l'action dissolvante est presque nulle sur ce principe immédiat à l'état de pureté.

Nous rejetons le charbon animal comme moyen de décoloration dans ces cas de recherches minutieuses médico-légales, car il retient une forte proportion de digitaline. Le meilleur mode d'élimination des matières colorantes est l'hydrate de plomb ou, dans quelques cas, l'acétate de plomb, en ayant le soin de précipiter l'excès de plomb par le gaz sulfhrydrique, et d'éliminer l'acide libre par l'oxyde de zinc.

Nous n'employons pas le tannin pour précipiter la digitaline, parce qu'une notable quantité de ce principe amer est constamment modifiée dans la formation et la réduction du tannate.

Il ne faut pas espérer doser exactement la digitaline dont une certaine quantité restera toujours mêlée aux matières étrangères. Ce n'est qu'en reprenant avec soin les extraits non épuisés par un premier traitement, qu'on parviendra à réunir une proportion un peu forte de la dose ingérée.

QUELLES SONT LES ALTÉRATIONS PATHOLOGIQUES QUE LA DIGITALE OU LA DIGITALINE PEUVENT LAISSER A LEUR SUITE DANS LES CAS D'EMPOISONNEMENT?

Les *lésions anatomiques* constatées après la mort peuvent-elles éclairer sur la nature de l'empoisonnement par la digitaline?

Les autopsies sont rares et peu instructives. Sur 10 cas de mort, l'examen cadavérique a été pratiqué 7 fois.

Blackall (cité par Christison) et Forget n'ont constaté aucune lésion.

La malade de M. Barth, morte à la Salpêtrière, ne présenta rien qui pût se rapporter à l'empoisonnement, cause de la mort, si ce n'est peut-être l'accumulation de mucus dans la grande courbure de l'estomac, où se voyait un piqueté rouge brun.

Dans un cas de Taylor, on trouva les membranes du cerveau très-injectées et la muqueuse stomacale enflammée par places.

Dans le cas de Caussé, l'estomac est phlogosé partiellement; le péricarde renferme une petite quantité de sérosité.

L'autopsie de la dame de Pauw est rapportée avec plus de détails; elle est négative sur presque tous les points. Le tube digestif présente seulement par places quelques suffusions sanguines, quelques points congestionnés disséminés dans toute la longueur de l'intestin.

On voit par ce rapide résumé qu'aucune des rares lésions observées après l'empoisonnement par la digitaline n'est caractéristique.

La congestion des méninges, l'épanchement intra-péricardique se rencontrent fréquemment dans les autopsies.

Les suffusions sanguines multiples s'observent également dans l'empoisonnement par l'arsenic, la belladone, etc., etc.

En présence des résultats si pauvres de l'examen cadavérique chez l'homme, il est bon de s'éclairer par la comparaison des lésions constatées sur les animaux. (Voy. Bouley et Raynal, in *Recueil de médecine vétér. pratique*, 1849; Bouchardat et Sandras, in *Annuaire de thérapeutique*, 1845.)

Le *cœur*, si profondément impressionné par l'action de la digitale, présente en général un état spécial et vraiment caractéristique. Nous avons toujours examiné cet organe peu d'instants après que l'animal avait succombé; souvent même nous avons assisté à ses dernières contractions. Nous avons vu, dans ces circonstances, les ventricules pâles, durs, manifestement contracturés, à ce point que leur cavité est complétement effacée et qu'une section faite à la pointe ne laisse pas écouler une goutte du sang qui distend les oreillettes (chats, cabiais).

A côté de ces faits, on en trouve d'autres, et ils sont nombreux, où l'état du cœur ne présente rien de particulier. Il est bien à craindre que, chez l'homme où l'examen cadavérique est fait tardivement, la déformation du cœur ne persiste pas : l'élasticité des parois auriculaires faisant écouler le sang resté fluide dans les ventricules devenus flasques.

Des taches ecchymotiques plus ou moins nombreuses, constituées quelquefois par une petite collection sanguine, s'observent sous les deux feuillets péricardiques et sous l'endocarde des cavités gauches. (Voy. Bouley et Raynal, *loc. cit.*) Ces ecchymoses ne sont pas constantes et n'ont d'ailleurs qu'une valeur très-restreinte comme indice d'un empoisonnement par la digitale.

La même réflexion s'applique mieux encore aux lésions *gastro-intestinales.* L'épiploon et le mésentère sont rouges; nous avons souvent vu l'intestin fortement congestionné, et certains expérimentateurs ont signalé des taches ecchymotiques diffuses, des sugillations de la muqueuse, et même une infiltration sanguine dans l'épaisseur de cette membrane. On rencontre alors dans l'intestin des mucosités mêlées de sang, et, d'après ces lésions, on peut admettre qu'il y ait des selles sanguinolentes dans les empoisonnements très-aigus par la digitale.

Les *poumons* sont gorgés de sang.

Nous avons souvent constaté une hyperhémie intense du *foie,* qui est devenu friable.

Il est plus rare d'observer une lésion semblable de la *rate,* de la substance corti-

cale des *reins*. La stase veineuse des dernières périodes de l'empoisonnement rend parfaitement compte de cet état congestif.

Enfin, chez les animaux comme chez l'homme, l'examen cadavérique est, dans un grand nombre de cas, négatif.

Le fait important qui ressort de ce qui précède, c'est que les lésions constatées à l'autopsie peuvent être tout au plus un indice, sans constituer jamais à elles seules une preuve d'empoisonnement par la digitale; encore faudrait-il, pour qu'elles eussent quelque valeur, qu'on rencontrât sur le même sujet plusieurs désordres anatomiques qui n'ont été observés chez l'homme dans aucune des autopsies rapportées jusqu'à présent : *déformation du cœur, ecchymoses endo-péricardiques, rougeur* et *ecchymoses* de la *muqueuse gastro-intestinale.*

On ne saurait se fonder sur l'absence de toute lésion cadavérique pour attribuer à la digitale plutôt qu'à un poison minéral un empoisonnement probable, et l'affaire *Pritchard* est un exemple d'empoisonnement par le tartre stibié, après lequel on ne trouva absolument rien à l'autopsie.

SYMPTÔMES DE L'EMPOISONNEMENT PAR LA DIGITALE OU LA DIGITALINE.

La digitale, sous quelque forme qu'elle soit prise, constitue un poison énergique, et l'on a observé des cas de mort après l'administration de chacun de ses produits pharmaceutiques (feuilles sèches, suc de feuilles fraîches, infusion, décoction, extrait, teinture); nous avons rapporté nous-mêmes un cas d'empoisonnement non suivi de mort par le sirop de digitale du Codex.

Quant aux dérivés chimiques de la plante, la digitaline seule se trouve dans le commerce, et l'on compte déjà 7 observations publiées d'empoisonnement causé par elle. L'acide digitoléique a des propriétés éminemment toxiques, comme le démontrent l'empoisonnement rapporté par l'un de nous (voy. *Archives de médecine*, juillet 1861) et plusieurs expériences faites sur les animaux.

Nous nous sommes assurés de l'innocuité des autres principes, *digitalose, digitalin, matière verte* produite par l'action de l'acide chlorhydrique. On ne peut indiquer d'une manière certaine à quelle dose la digitale ou ses produits peuvent causer la mort. Il a suffi, dans deux cas, de 2 gr. 50 de feuilles de digitale pris en poudre ou en infusion; l'extrait à la dose de 5 centigrammes a déterminé des accidents suivis de mort en quelques jours. La malade de M. Forget succomba empoisonnée au huitième jour d'un traitement par la teinture de digitale dont la dose avait été élevée progressivement de 10 à 100 gouttes.

Enfin, dans l'affaire La Pommerais, la digitaline avait été donnée en quantité certainement supérieure à celle qui eût suffi pour tuer la victime.

Comme pour beaucoup d'autres poisons, des quantités considérables ont pu être

quelquefois ingérées sans que la gravité des accidents répondît à la dose absorbée; ainsi, des sujets ont pu survivre aux accidents provoqués par 8 gram. de poudre de digitale, 15 gram. de feuilles en infusion, 40 gram. de teinture alcoolique, 50 et 56 granules de digitaline. L'âge, l'idiosyncrasie, l'état antérieur de santé ou de maladie, sont autant d'éléments dont on ne saurait tenir exactement compte.

Parmi les faits nombreux d'empoisonnement, un seul était l'œuvre d'un crime (affaire C. de La Pommerais) : le poison était la digitaline. Dans un autre cas, M. Tardieu a été conduit à admettre l'existence d'un empoisonnement criminel par la digitaline, mais l'expertise médico-légale a soulevé de vives critiques de la part de M. Devergie. (Voy. *Annales d'hygiène et de médecine légale*, 1866, tom. XXVI, p. 168.)

La digitale ou la digitaline ont été souvent prises dans un but de suicide. Enfin, c'est l'emploi de doses exagérées administrées dans un but thérapeutique qui a le plus souvent déterminé l'empoisonnement. Dans ce cas, deux circonstances peuvent se présenter : ou bien le malade prend en une fois une dose trop élevée, ou bien il prend une série de doses thérapeutiques, et l'intoxication produite par l'accumulation de l'agent vénéneux se manifeste d'une façon brusque, après un temps plus ou moins long.

Ces faits d'accumulation doivent tenir en éveil contre la tendance à continuer longtemps, et surtout à augmenter progressivement les doses de ce médicament. Il ne faut pas se fier à une prétendue accoutumance qui pourrait faire supporter jusqu'à 15 milligrammes de digitaline (Winogradoff). Cependant M. Andral a donné 5, 6, 7 et même 10 granules pendant plusieurs jours de suite sans inconvénient; mais à côté de ces faits on voit l'usage prolongé de préparations de digitale suivi d'accidents plus ou moins graves.

Dans quelques cas les signes d'intolérance ont été modérés; il est fréquent de voir les vomissements survenir chez les enfants qui prennent pendant plusieurs jours l'extrait de digitale à la dose de 5 centigrammes ou la teinture. Plus rarement, sans que rien le fasse prévoir, les accidents sont d'emblée très-sérieux.

Enfin, Eliotson dit avoir observé des cas de mort subite chez des malades depuis un certain temps soumis à l'action de la digitale; mais chez les sujets âgés atteints d'affections cardiaques anciennes, il ne faut pas attribuer trop facilement à la digitale un accident que peut amener l'évolution spontanée de la maladie.

Les accidents produits par l'ingestion de la digitale, de ses dérivés pharmaceutiques ou de la digitaline, peuvent présenter une intensité très-variable.

L'empoisonnement peut être rapide ou même suraigu (mort en trois quarts d'heure, M. Barth); rarement il présente une forme vraiment lente, quoique la mort puisse ne survenir que le dixième ou le treizième jour (Cazenave, Caussé). On comprend que la recherche du poison devienne impossible dans ces circonstances.

Les symptômes varient assez pour qu'il soit difficile de tracer un tableau qui comprenne tous les cas.

Il faut distinguer au moins deux formes d'empoisonnement : l'une, *légère*, comprend les simples phénomènes d'intolérance; l'autre, *grave*, ou l'empoisonnement proprement dit.

Les observations que nous avons analysées pour décrire les symptômes de l'empoisonnement sont au nombre de 36, citées pour la plupart dans le Traité de M. Tardieu ou dans la thèse de M. Ducroix. Nous allons indiquer la source où ont été puisées celles qui ne sont pas rapportées par ces auteurs :

Hutchinson : *Journal des progrès*, 1827 (Empoisonnement par la teinture de digitale). — Homolle : *Archives de médecine*, 1861 (Acide digitoléique). — Homolle : *Union médicale*, 1864 (Sirop de digitale). — Devergie : *Annales d'hygiène*, 1866 (Digitaline?). — Dubuc : *Annuaire de thérapeutique*, 1866 (Digitaline).

La plupart de ces faits sont à l'abri de la critique, mais trois observations au moins nous semblent contestables, en ce sens qu'on a peut-être attribué à la digitale des troubles que la maladie primitive pouvait expliquer. Ce sont les faits de Sazima (1), de Cazenave (2) et celui qui est cité dans les *Annales d'hygiène*.

Les phénomènes d'intolérance se produisent presque fatalement lorsque l'on prolonge et surtout lorsque l'on augmente progressivement les doses de la digitale ou de son principe actif; mais il y a, comme pour la plupart des autres agents thérapeutiques, des susceptibilités particulières.

Pour la digitaline, par exemple, on peut, en général, donner chez un adulte 4 milligrammes pendant plusieurs jours sans accident; mais il y a des cas où cette dose ne peut être atteinte. Nous avons rencontré plusieurs malades qui ne pouvaient supporter la digitaline qu'à la dose d'un milligramme par jour, ou même tous les deux jours.

Les signes d'intolérance consistent en tiraillements ou pesanteurs d'estomac, sentiment de malaise général, puis viennent les nausées, les vomissements, quelques coliques. La diarrhée, la céphalalgie, la prostration, le trouble de la vue, sont les autres symptômes de cette intoxication légère.

Ces accidents peuvent persister assez longtemps. Dans des expériences faites sur nous-même, nous avons vu, après l'emploi de la poudre de digitale (0 gr. 20 à 0 gr. 30 par jour), les accidents durer dix jours. Quelquefois même, on voit les symptômes devenir plus graves après la cessation du médicament.

(1) *Medical Jahrbücher von Wien*, 1824. (Convulsion, coma, anasarque scarlatineuse.)
(2) *Journal hebdomadaire*, 1832. (Malade depuis longtemps sujet à des troubles cardiaques graves.)

FORME GRAVE; — EMPOISONNEMENT PAR LA DIGITALE.

La lecture des observations montre que les symptômes de l'empoisonnement ne se produisent pas sous une forme constante; mais il en est de même pour la plupart des substances vénéneuses. C'est donc d'après l'ensemble des faits, en négligeant les phénomènes exceptionnels qu'on en peut donner une description exacte. Ce n'est pas immédiatement (un cas de Taylor fait exception), mais en général une ou plusieurs heures après l'ingestion de la digitale qu'apparaissent les premiers phénomènes. Un sentiment de malaise profond, des nausées, des vomissements, marquent ordinairement le début de l'empoisonnement, et persistent jusqu'aux approches de l'agonie. Ils sont accompagnés de douleurs gastralgiques ou entéralgiques, de constipation ou de diarrhée douloureuse, un sentiment d'angoisse des plus pénibles, une céphalalgie intense avec vertiges et éblouissements surviennent; la vue est obscurcie, les pupilles dilatées le plus souvent. Peu à peu se manifestent des troubles graves de la circulation; les battements du cœur augmentent d'énergie au début, puis diminuent progressivement de fréquence, leur rhythme se modifie, devient désordonné, tumultueux. Le pouls présente un ralentissement graduel et parfois extrême (25-30 pulsations). Plus tard, il devient irrégulier, intermittent et, au plus fort de l'empoisonnement, il est faible, petit, dépressible, filiforme et même insensible.

La respiration reste normale ou s'accélère, en même temps qu'elle devient pénible.

L'intelligence est conservée, parfois même il y a d'abord une certaine excitation suivie bientôt d'un sentiment de fatigue profonde. Les vertiges, l'insomnie, des hallucinations, ou même un délire passager, sont des phénomènes à peu près constants.

La prostration rapide des forces, l'aphonie, les sueurs froides et visqueuses, la rareté des urines, l'altération des traits, la face grippée, l'abaissement de la température, témoignent de l'atteinte portée à l'organisme. Après une perturbation si grande, le retour à la santé est généralement lent, et divers symptômes persistent souvent pendant plusieurs jours. Hutchinson, à la suite de sa première expérience (420 gouttes de teinture de digitale en deux jours) dut garder le lit quinze jours, et ne revint à la santé qu'au bout de deux mois.

Si la terminaison est fatale, on voit la prostration faire des progrès, les vomissements se multiplient, un état comateux, du hoquet, des évacuations involontaires, quelques mouvements convulsifs annoncent la mort.

L'observation de M. Oulmont (Union Médicale, 1851), celle de M. Colleville (Union Médicale, 1848), celle de Bayle où le pouls devint si lent, qu'à ce seul signe l'empoisonnement avait été reconnu, sont des exemples où l'on retrouve avec

plus ou moins de détails les traits généraux de la description que nous avons donnée.

Mais il est des cas exceptionnels où tout un groupe de symptômes disparaît presque complétement, tandis qu'un autre devient prédominant.

Comme exemple d'empoisonnement ayant suivi une marche insolite, on peut citer l'observation V de M. Tardieu, où l'on voit signaler un appareil fébrile, des troubles sensoriels, portant non-seulement sur la vue (exophthalmie, cécité presque complète, diplopie), mais sur l'ouïe et le goût avec l'absence complète de diarrhée, de vomissement, de douleur épigastrique.

C'est encore à un autre titre, l'observation de Forget (*Gaz. méd. de Strasb.*, septembre 1868), où les seuls accidents signalés ont été des vomissements et quelques mouvements convulsifs à l'approche de la mort.

L'observation VIII de M. Ducroix, empruntée à Taylor, est remarquable par l'existence d'accidents comateux et convulsifs, et l'observation XII, par celle de syncopes répétées.

L'observation de Sazima, par l'apparition rapide de somnolence avec convulsions toniques et cloniques.

Ces mêmes phénomènes comateux et convulsifs avec anesthésie cutanée, se retrouvent dans l'observation Melcon (*Vierteljahrschrift von Prag.*, 1845). Mais il s'agit dans ces deux cas, de malades atteints d'anasarque, et malgré le ralentissement du pouls (40) et les vomissements, nous ne pouvons accorder au fait de Melcon un caractère d'authenticité irrécusable.

M. le professeur Bouillaud (*Dictionnaire de médecine pratique*) rapporte un fait dans lequel l'intoxication n'a été caractérisée, outre le ralentissement du pouls, que par des troubles intellectuels (hallucinations, délire) qui disparurent en même temps que s'accélérait le pouls. Deux observations analogues sont consignées dans la thèse de M. Galan (1862); dans l'une d'elles, le délire est comparé à celui de la manie aiguë.

L'empoisonnement par la digitaline, reproduit les traits principaux de l'ensemble symptomatique que nous venons de décrire. Il faut remarquer cependant que les vomissements ont, dans tous les cas, été précédés par certains troubles généraux : perte de connaissance, frisson, malaise extrême, céphalalgie, vertige et trouble de la vue. L'anxiété précordiale est excessive, des douleurs gastralgiques et des nausées annoncent les vomissements qui sont très-pénibles et répétés. La prostration devient rapidement complète; tout mouvement détermine un état syncopal et provoque le retour des vomissements; la voix s'éteint; l'intelligence reste longtemps intacte, tôt ou tard elle est troublée par des hallucinations; le pouls, ralenti graduellement jusqu'à 30-25 pulsations, devient petit, irrégulier, à peine sensible; la peau se

refroidit et se couvre d'une sueur visqueuse; les urines se suppriment; des crampes se font sentir dans les membres inférieurs.

Il nous reste à dire quelques mots de l'empoisonnement par l'acide digitoléique dont l'observation a été publiée (*Archives de médecine*, juillet 1861); nous en donnerons un très-court résumé : La substance vénéneuse (matière âcre, presque entièrement privée du principe amer) fut prise à la dose de 45 centigrammes le matin à jeun. Pendant les huit premières heures, il n'y eut qu'un peu de malaise, de tension épigastrique et de céphalalgie; alors survinrent des vomissements qui se répétèrent bientôt tous les quarts d'heure, toutes les dix minutes et amenèrent rapidement une prostration extrême sans céphalalgie et sans aucun trouble de l'intelligence. Les forces étaient anéanties; la voix éteinte; l'urine rare et sédimenteuse; les selles, rares et molles, causaient une cuisson vive au passage. Chaleur âcre à la paume des mains et à la plante des pieds; battements aortiques très-pénibles.

Le lendemain seulement, la vue se troubla; les vomissements continuaient, toujours suivis d'angoisse précordiale; la prostration persistait, mais la tête restait libre, non douloureuse. Le pouls, après une légère accélération, descendit à 48, conservant une plénitude très-grande; mais ce chiffre ne fut atteint que le quatrième jour.

Le rétablissement ne fut complet qu'après quinze jours; les symptômes qui persistèrent le plus furent : le trouble de la vue, les douleurs gastralgiques, la toux, avec inspirations sifflantes et crachats rouillés.

Il nous paraît très-difficile qu'on puisse, en dehors de toute donnée étiologique, établir le diagnostic exact d'un empoisonnement par la digitale ou la digitaline. Un ralentissement graduel de la fréquence du pouls coïncidant avec des vomissements répétés, de la céphalalgie, des troubles de la vue, devrait faire regarder l'empoisonnement comme probable; jamais, cependant, ces symptômes ne pourraient devenir un signe de certitude au même titre, par exemple, que les accidents tétaniques produits par les strychnées.

On pourrait être éloigné de l'idée d'un empoisonnement par l'analogie des troubles observés avec ceux de diverses maladies.

Dans le cas célèbre de Mme de Paw, M. Blachez comparait l'état de la malade à celui qu'on observe chez les sujets qui succombent à une hémorrhagie interne, brusque et abondante. Dans d'autres, où les vomissements sont le phénomène prédominant, on pourrait croire à une indigestion grave, à une perforation de l'intestin, au choléra même.

Chez un sujet atteint d'anasarque, et soumis à un traitement par la digitale, des accidents urémiques pourraient être regardés comme des signes d'intoxication.

Dans le cours d'une affection du cœur, chez un sujet soumis depuis quelque temps à un traitement par la digitale, on sera parfois embarrassé pour affirmer que

certains symptômes (lipothymies, syncopes, vomissements) doivent être attribués à la médication.

La brusquerie des accidents, débutant au milieu de la santé, sans que rien puisse en rendre compte, tel est, en général, l'indice qui fait naître dans l'esprit du médecin la pensée d'un empoisonnement. Dans ces circonstances, si l'on excepte le cas de ralentissement graduel et considérable du pouls, on pourra hésiter sur la nature du poison.

On soupçonnera l'emploi des solanées vireuses ou de l'opium, s'il existe un état comateux; celui du tartre stibié ou de l'arsenic, si l'action éméto-cathartique et la dépression profonde des forces sont les phénomènes prédominants.

L'ingestion de champignons vénéneux produit parfois des troubles comparables à ceux que détermine la digitale. L'ellébore vert, enfin, et la scille maritime, autant qu'on en peut juger par les expériences faites sur les animaux (Fagge et Stevenson), ont une action toxique presque identique à celle de la digitale.

On ne peut pour tous ces cas formuler sérieusement les éléments d'un diagnostic différentiel.

La digitale, au point de vue toxicologique, a été classée parmi les hyposthénisants, mais on n'est pas autorisé à conclure de l'action toxique à l'action physiologique, et l'on ne pourrait, à juste titre, donner le nom d'hyposthénisant à un agent thérapeutique dont l'effet principal est de régulariser l'action du cœur et d'élever la tension artérielle

Dans quelle mesure peut et doit être invoquée l'expérimentation sur les animaux des matières vomies, de celles trouvées dans l'estomac, ou des produits de l'analyse comme indice ou comme preuve de l'existence du poison, et de l'empoisonnement par la digitale en particulier?

Le chimiste expert, consulté dans une affaire criminelle où la justice soupçonne un empoisonnement, doit s'efforcer de montrer d'une façon décisive l'existence ou l'absence du poison, soit dans les matières vomies, soit dans celles qu'on trouve dans l'économie.

Il est aujourd'hui possible d'arriver à des résultats très-précis dans les cas d'empoisonnement par les substances toxiques minérales, mais la science est beaucoup moins avancée quand le poison appartient à la classe des principes organiques végétaux, éminemment altérables de leur nature.

Cette insuffisance des ressources chimiques a conduit les experts, dans l'affaire La Pommerais, à expérimenter, sur les chiens et les grenouilles, l'extrait alcoolique des matières recueillies dans l'estomac ou fournies par le grattage du parquet qui avait reçu les vomissements, afin d'en comparer les effets toxiques avec ceux de la digitaline. Ce mode de procéder exigea des masses de matières qui, selon nous,

auraient permis d'isoler le principe actif en quantité suffisante pour en étudier les caractères chimiques et les effets sur la grenouille, qui constituent un véritable réactif physiologique de la digitaline.

M. le professeur Tardieu conteste la nécessité d'isoler le poison. Certainement, il n'est pas nécessaire de mettre sous les yeux, de faire *toucher du doigt* la substance vénéneuse *en nature,* dans le but d'ajouter un élément supérieur de conviction; mais nous sommes persuadés qu'on doit éliminer, autant que possible, toutes les substances étrangères :

1o Parce qu'elles peuvent masquer ou modifier les réactions chimiques;

2o Parce qu'elles apportent, dans l'expérimentation physiologique ou animale, des causes d'erreur grave dont on n'a pas tenu compte jusqu'ici.

Il n'est permis d'accorder une entière confiance à une expérimentation ou, pour mieux dire, à une *réaction animale* que lorsqu'on a amené le poison, sinon à l'état de pureté chimique, du moins à un état tel que les matières étrangères y soient dans une proportion négligeable. C'est assez dire que nous rejetons absolument l'emploi d'extraits alcooliques *bruts* des matières vomies ou recueillies sur le cadavre. Dans ces extraits, en effet, la substance que l'on est parvenu à concentrer se trouve encore perdue au milieu d'une proportion plus ou moins forte de produits dits extractifs, qui, lorsqu'ils proviennent surtout de matières animales putrides, sont toxiques par eux-mêmes.

Dire que les extraits alcooliques de matières putrides sont vénéneux, c'est, nous le savons, se mettre en opposition avec les doctrines que professent les médecins légistes les plus distingués, M. le professeur Tardieu en particulier; mais si personne, plus que nous, ne rend hommage au savoir, à l'expérience de ce maître éminent, nous connaissons trop la libéralité de ses vues scientifiques, pour hésiter à lui soumettre nos objections.

Citons d'abord les paroles du savant professeur, en appelant seulement l'attention sur une distinction qui ne nous paraît pas indiquée, malgré sa grande importance; nous voulons parler de la différence énorme qui sépare les virus et les venins des matières putrides.

« Les agents antiseptiques, tels que l'alcool, détruisent les virus et les rendent « inactifs; les poisons ne sont en rien modifiés par leur contact avec cette substance « et restent toxiques, aucun corps organisé ni ferment putride ne se dissolvant « dans l'alcool à 95o. Nous n'hésitons pas à dire que les extraits alcooliques ne « pouvaient renfermer aucun virus ni ferment putride capable de donner la mort « par infection locale. L'expérience directe confirme entièrement ces observations : « la viande la plus putride ne cède à l'eau ou à l'alcool aucun principe soluble « capable de déterminer une intoxication quelconque, qu'on administre l'extrait « de ces solutions intérieurement ou par la voie endermique. Théoriquement comme

« expérimentalement, cette présence de ferments ou de matières toxiques solubles « existant dans une solution alcoolique de viandes putrides n'a pas le moindre fon- « dement. » (Rapport médico-légal, affaire La Pommerais, p. 41.)

Nous avons fait cette longue citation pour bien faire connaître les opinions que nous devons discuter et les faits sur lesquels elles reposent.

Les expériences de M. Cl. Bernard, de M. Vulpian (Société de biologie, 1854 et 1855), sur le venin du crapaud et de la salamandre, l'empoisonnement produit par l'ingestion de ces venins dans l'estomac et leur application sur la peau saine ont modifié l'idée qu'on s'était faite du mode d'action des virus et démontré qu'ils peuvent agir par absorption. Mais ces faits, qui venaient ébranler une théorie reçue, n'infirment nullement les assertions de M. Tardieu.

Il en est tout autrement des recherches faites par MM. Fagge et Stevenson (*On the application of physiological tests for certain organic poisons and especially digitaline*). Ces expérimentateurs ont essayé sur les grenouilles des extraits alcooliques et acétiques de matières vomies par des malades ou trouvées dans l'estomac de cadavres humains ou de chiens, et les ont trouvés toxiques.

Nous avons vérifié ces résultats dans les expériences qui suivent :

1° Nous avons fait évaporer l'alcool affaibli d'une macération anatomique. Le résidu fut repris par l'alcool à 95° *centésim.*, et la solution évaporée à l'air libre, puis à l'étuve, pour chasser tout l'alcool. L'extrait obtenu fut administré à une grenouille (par injection sous-cutanée); celle-ci mourut après avoir présenté un ralentissement progressif des battements du cœur et une diminution considérable du pouvoir musculaire;

2° Cet extrait toxique fut alors traité par le chloroforme, dans le but de savoir si l'on pouvait éliminer, au moyen de ce dissolvant, les matières vénéneuses dissoutes par l'alcool à 95° *centésim.* La grenouille périt encore rapidement (introduction sous la peau de la cuisse de 15 milligrammes de cet extrait mou). L'empoisonnement fut caractérisé par la production de secousses convulsives avec roideur tétanique, et par l'arrêt du cœur en contraction. — Nous avons encore essayé sur la grenouille :

3° L'extrait alcoolique du contenu de la caillette d'un veau (commencement de putréfaction);

4° L'extrait alcoolique des parois de cet estomac déjà putride (les liqueurs alcooliques avaient été traitées par la litharge);

5° L'extrait alcoolique de bile de bœuf.

Dans ces trois derniers cas, la grenouille mourut (ralentissement des battements du cœur, dépression de la contractilité musculaire).

Dans l'expérience quatrième, déformation du cœur analogue à celle qu'on observe sous l'influence des poisons cardiaques.

MM. Fagge et Stevenson ont expérimenté l'extrait d'urine humaine et la pepsine sans provoquer d'accidents graves.

Les mêmes expérimentateurs ont essayé, sur un chien et un lapin, les extraits qu'ils avaient reconnus toxiques pour les grenouilles, et n'ont observé aucun accident. Quatre expériences faites sur des souris ne permettent de rien conclure.

Nous avons essayé nous-mêmes sur un cochon d'Inde l'extrait alcoolique de caillette de veau à demi-putréfiée, et l'animal a rapidement succombé (une heure dix minutes) sans avoir présenté de convulsions. Dix minutes seulement avant la mort, la respiration devint suspirieuse, pénible, convulsive, se ralentit (20 inspirations par minute), et les battements du cœur devinrent insensibles.

Il nous semble démontré par les expériences de MM. Fagge et Stevenson et les nôtres, que les extraits alcooliques de matière animale en voie de putréfaction sont toxiques. Les accidents qu'ils déterminent chez les animaux (le fait n'est absolument prouvé que pour les grenouilles) ne doivent pas faire admettre nécessairement qu'un principe vénéneux a été absorbé pendant la vie par le sujet dont les déjections ou les organes ont fourni les extraits (1).

En cela, nos expériences nous ont conduits à des conclusions très-différentes des affirmations de M. le professeur Tardieu. (Voir Devergie, *Annales de médecine légale*, 1866.) M. Tardieu ne fournit, d'ailleurs, aucun fait à l'appui de ses prémisses; nous pouvons invoquer, au contraire, des expériences concluantes qui démontrent : 1° que les extraits alcooliques des matières putrides sont toxiques; 2°, et, ceci a dans l'espèce une importance capitale, que les phénomènes peuvent présenter quelque analogie avec ceux que provoquent les poisons cardiaques. Nous avons constaté dans l'empoisonnement par l'extrait de matières putrides des troubles de la circulation, qu'une observation minutieuse pouvait seule faire distinguer de ceux que produit l'intoxication digitalique (2) observée parallèlement.

(1) Si l'on cherche à se rendre compte des principes qui peuvent agir comme toxiques dans ces expériences, il faut éliminer l'alcool chassé complétement des extraits, la créatine et la créatinine, qui s'y rencontrent en trop faible proportion pour avoir une action vénéneuse, et la pepsine (expériences de Fagge et Stevenson). Au contraire, les acides de la bile ont une action bien démontrée sur le cœur, dont ils ralentissent les mouvements; les acides lactique et butyrique, même à faible dose, dépriment fortement le pouvoir musculaire ; tous ces corps sont solubles dans l'alcool.

(2) Voici l'une des expériences les plus curieuses à ce point de vue; l'extrait provenait de l'évaporation de l'alcool dans lequel était conservé depuis plusieurs années un fœtus humain. Une petite quantité est introduite à 3 heures 15 minutes sous la peau du dos d'une grenouille bien vive.

A 3 heures 30, les contractions ventriculaires, au nombre de 34, sont devenues plus énergiques, le ventricule pâlit complétement.

A 4 heures 30, les pulsations sont descendues à 26.

A 4 heures 40, on en compte 21; à 5 heures 15, 18.

A 5 heures 55, 17 pulsations irrégulières; arrêts suivis de plusieurs battements rapprochés.

Est-ce à dire que le mode d'expérimentation au moyen des extraits alcooliques soit, à nos yeux, absolument sans valeur? Non certes, et, dans l'affaire La Pommerais, point de départ de cette controverse, les données fournies par l'expérimentation au moyen de ces extraits nous semblent démonstratives; mais ce qui entraîne notre conviction, ce n'est pas de voir succomber les animaux en expérience, mais c'est de voir se produire les symptômes *typiques* de l'empoisonnement digitalique. *Fréquence décroissante des battements du cœur, arrêt complet* au bout de vingt-huit minutes, *dilatation des oreillettes* et *contraction du ventricule* (Exp. VI, grenouille, nº 2).

Il ne suffit pas, en effet, qu'un animal meure empoisonné par les extraits alcooliques obtenus des viscères d'un cadavre ou des matières vomies, pour qu'on soit en droit d'affirmer la présence d'un poison dans les extraits essayés; il faut, de plus, pour que l'expérimentation ait une valeur réelle, que les symptômes provoqués chez l'animal aient un caractère et suivent une marche déterminés, reproduisant un type connu qui équivaut, dans l'espèce, à une réaction chimique.

Les phénomènes que présentent les grenouilles empoisonnées par la digitaline constituent la *réaction physiologique* de cet agent toxique. Ce sont ces phénomènes que nous allons décrire; ils ont été bien observés et décrits déjà par plusieurs physiologistes, et M. Vulpian en particulier; nous allons répéter ici ce que nous avons maintes fois noté dans nos propres expériences.

Peu de temps après l'introduction du poison sous la peau, on voit les battements du cœur, qui se faisaient d'abord avec une énergie modérée, devenir plus complets, plus accentués; le ventricule qui, dans l'état sain, ne paraît pas se vider complétement, reste rouge et diminue modérément de volume pendant la systole, se contracte énergiquement, devient tout à fait blanc, conique, puis se laisse largement dilater pendant la diastole pour expulser par une nouvelle systole le sang qui l'a rempli. Cette régularité parfaite de l'évolution du cœur dure peu; bientôt se manifeste un trouble profond; les oreillettes se laissent distendre, le ventricule ne se contracte plus d'une seule pièce, il n'y a plus de coordination dans le retrait des divers points de ses parois, une partie se laisse distendre pendant qu'une autre est contractée; les parois dilatées forment des saillies rouges (bosselures ou protubérances) qui tranchent par leur couleur cramoisie avec les dépressions presque incolores. Puis les oreillettes continuent de se dilater; le ventricule cesse de recevoir du sang,

A 6 heures 15 la grenouille est dans la résolution complète, mais le cœur bat encore 18 pulsations à la minute; le ventricule présente un froncement de la base à la pointe, mais ne blanchit plus.

A 6 heures 35. La grenouille est morte; le cœur bat encore (18 pulsations).

A 7 heures 15. Commence à se dessécher; 13 pulsations bien rhythmées.

A 8 heures » Arrêt du cœur en diastole.

il reste pâle, et lors des contractions qui l'animent encore pendant longtemps, il devient très-petit et pointu.

Un autre phénomène remarquable et bien décrit par MM. Fagge et Stevenson, c'est une forme spéciale de la contraction ventriculaire, un mouvement péristaltique ou de reptation qui semble se propager de la pointe ou quelquefois d'un point déprimé quelconque vers la base.

Signalons encore un fait assez fréquent : le retour d'une série de contractions après ou sans excitation préalable. Enfin nous avons observé plusieurs fois en été, chez des grenouilles bien vives et prises depuis peu de jours, dont les battements du cœur étaient de 60 à 72 par minute, une action beaucoup plus rapide. Sous l'influence de doses élevées du poison, de 0 gr. 005 mill. à 0,01 centigr., l'arrêt du cœur se produit en quelques instants et l'on peut suivre les progrès de la contracture qui se propage généralement de la pointe vers la base.

Voici l'une de ces expérimentations parmi les mieux caractérisées :

Août 1866 : 0,005 mill. de digitaline pure sont introduits sous la peau du dos d'une grenouille petite, mais bien vive; les mouvements du cœur sont très-énergiques. En moins de trois minutes, on voit les oreillettes se dilater beaucoup pendant que le ventricule se contracte, pâlit et diminue de volume; uniformément rouge pendant les premières diastoles, il blanchit successivement de la pointe à la base. Le sommet, d'abord, forme un point blanc qui gagne de proche en proche, exactement comme lorsqu'on vient à toucher successivement les divers points du cœur avec la pince électrique. A mesure qu'une partie est contracturée, elle reste pâle et le sang afflue de moins en moins. Trois minutes après l'introduction de la digitaline, le ventricule est rigide, rétracté, conique, très-petit; sa cavité, effacée par la contraction des parois, est inaccessible au sang qui distend les oreillettes, et cependant la grenouille bondit avec l'énergie normale.

C'est, en effet, un phénomène remarquable et qui fait contraste avec la mort du cœur. Le pouvoir musculaire demeure intact surtout lorsque l'empoisonnement est rapide. La grenouille survit, bondit et nage pendant une, deux heures et plus, après l'arrêt du cœur.

Au dire de M. Vulpian, les phénomènes généraux se produisent plus tôt, et le cœur survit à la mort générale chez les grenouilles vigoureuses en été. Nous ne pouvons nous associer à cette opinion que contestent aussi MM. Fagge et Stevenson.

Les faits que nous venons de rapporter expliquent pourquoi nous regardons la grenouille comme le réactif animal le plus propre à faire reconnaître la digitaline.

Les animaux supérieurs, au contraire, ne présentent pas, sous l'influence de doses toxiques de ce poison, des accidents assez caractéristiques pour qu'on puisse expérimenter sur eux avec avantage.

Voici donc comme il conviendra de procéder à la recherche de la réaction phy-

siologique : Le produit suspect, purifié autant que possible, sera essayé par la méthode endermique sur une grenouille dont on aura préalablement mis le cœur à nu et compté les pulsations, et l'on suivra avec attention les modifications que présentera l'action du cœur. Une grenouille empoisonnée par une faible dose de digitaline (moitié du poids de la substance injectée à la première) sera examinée comparativement.

Si les battements du cœur se ralentissent progressivement, si l'on note les déformations de cet organe que nous avons décrites comme caractéristiques, si le pouvoir musculaire survit franchement à l'arrêt du cœur, si l'on constate enfin la dilatation des oreillettes et la contracture du ventricule, il n'y a presque aucun doute à conserver : la substance essayée renferme un poison du cœur (digitale, scille, hellébore).

En un mot, l'expérimentation physiologique, faite au moyen de substances fournies par une analyse bien conduite, mais dans ce cas seulement, possède une valeur considérable. Elle devient non-seulement un indice, mais une preuve de la présence du poison quand les symptômes observés présentent un type nettement déterminé (déformations et arrêt du cœur caractéristiques des poisons du cœur et en première ligne de la digitaline, au même titre que les convulsions tétaniques dans l'empoisonnement par les strychnées).

Si l'animal meurt sans avoir présenté de phénomènes spécifiques, il y a seulement une probabilité, mais nullement une preuve en faveur de l'existence d'un poison dans la substance essayée.

Nous ne pensons pas qu'on doive faire de l'expérimentation physiologique, de la recherche des réactions animales, une méthode exclusive qui puisse suppléer à l'analyse et aux réactions chimiques, l'une et l'autre sont nécessaires ; elles doivent marcher de pair, se contrôler et se compléter mutuellement lorsqu'on dispose d'une quantité suffisante de matières. Nous le répétons d'ailleurs, et nous ne craignons pas d'insister sur ce sujet, l'expérimentation physiologique ne doit être tentée qu'avec les produits d'une analyse chimique préalable.

Lorsque les produits de l'analyse sont très-peu abondants, il faut choisir entre les deux modes de recherches. Comme certains principes toxiques sont mieux caractérisés par les phénomènes d'ordre chimique, d'autres par les réactions animales ; il conviendra de préférer l'une ou l'autre méthode d'après le poison dont on sera, par d'autres considérations, autorisé à soupçonner l'existence.

Nous résumons, dans les propositions suivantes, les résultats de ce travail :

1° Le procédé le plus direct, pour obtenir la digitaline cristallisée, consiste à agiter, avec le chloroforme, le macéré de digitale, préalablement décoloré. Le produit de l'évaporation du chloroforme, *digitaline chloroformique*, lavé successivement à la benzine, à l'éther pur et à l'alcool faible (44° *centésim.*), puis repris par l'alcool à 95° *centésim.* et filtré sur charbon, donne d'emblée la digitaline cristallisée ;

2° La digitaline obtenue du tannate (digitaline du Codex) peut également donner de la digitaline cristallisée; mais il est difficile de l'obtenir aussi blanche;

3° La digitaline cristallisée ne diffère pas notablement de la digitaline chloroformique sous le rapport des caractères chimiques et des propriétés physiologiques ou toxicologiques;

4° La digitaline n'est ni un glycoside, ni un alcaloïde;

5° La digitaline présente une seule réaction chimique véritablement spécifique, *coloration* en *vert* par l'acide chlorhydrique;

6° On ne connaît pas jusqu'ici de lésions caractéristiques de l'empoisonnement par la digitale chez l'homme et les mammifères;

7° Les symptômes auxquels donne lieu l'intoxication digitalique ne peuvent fournir qu'une présomption, jamais peut-être un signe de certitude pour affirmer qu'il y a eu empoisonnement par la digitale ou ses dérivés;

8° Les effets toxiques produits par la digitaline chez la grenouille constituent une véritable réaction physiologique dont la constatation, venant corroborer celle des caractères chimiques, permet d'affirmer que le poison employé était la digitale;

9° Dans les questions médico-légales d'empoisonnement on peut retrouver et isoler la digitaline contenue dans les matières vomies ou provenant de l'estomac du sujet empoisonné;

10° L'expérimentation sur la grenouille doit compléter les essais chimiques toutes les fois que la quantité du produit obtenu permet d'y recourir;

11° Les extraits alcooliques *bruts* des matières vomies ou recueillies dans l'estomac, ne permettent pas, en raison de leur composition complexe, d'obtenir un degré de précision suffisant pour ces essais;

12° L'expérimentation sur les mammifères, outre qu'elle exige une quantité beaucoup plus forte de substance toxique, ne donne pas, pour les poisons cardiaques, la digitaline en particulier, des résultats aussi nets, aussi tranchés, aussi facilement observables qu'ils le sont chez la grenouille.

Dr HOMOLLE.

G. HOMOLLE,
Interne des hôpitaux.

P. S. — Me sera-t-il permis d'invoquer une expérience déjà vieille, pour ajouter quelques mots sur la question thérapeutique qui reste toujours, en définitive, la plus intéressante pour le médecin.

Déjà en 1851 (Voy. UNION MÉDICALE, mai), m'appuyant sur l'expérimentation phy-

siologique et l'observation clinique, je formulais en ces termes mon opinion sur l'action de la digitaline et de la digitale.

« La digitaline est, avant tout, un modificateur de l'organe central de la circu-
« lation.... Le mot sédatif, si souvent appliqué à la digitale, ne peut être pris dans
« le sens général et absolu de tempérant et de calmant... La digitaline ne déprime
« pas, au moins *primitivement*, l'action du cœur. Le *ralentissement* qu'elle déter-
« miné dans les contractions de cet organe n'est pas synonyme de *ralentissement*
« de la circulation, l'augmentation de force d'impulsion étant liée à la diminution
« de fréquence des battements du cœur.... On ne peut donc prendre le nombre des
« pulsations artérielles comme mesure de la vitesse de la circulation. » Et plus loin : « Il ne faut pas confondre, dans l'étude de la digitaline, l'action physiolo-
« gique de doses exactement suffisantes pour produire une modification fonction-
« nelle appréciable avec l'action perturbatrice de doses exagérées. » Et enfin : « Les
« effets diurétiques m'ont rarement paru provenir d'une action directe et immédiate
« de la digitaline sur la fonction uro-poétique, mais bien être consécutifs aux mo-
« difications apportées à la circulation. »

Depuis cette époque, vingt années de pratique médicale n'ont fait que me confirmer dans cette opinion.

La principale propriété thérapeutique de la digitale, celle qui en fait un agent si précieux pour le médecin, est donc de régulariser la circulation en la ramenant aux conditions normales, et l'indication de son emploi doit être tirée du désordre de cette fonction. Si, en effet, toute médication se propose pour but de modifier la fonction bien plutôt que l'organe malade, *envisagé anatomiquement*, cela est surtout vrai pour la digitaline.

D'après ces données, on comprend que le diagnostic doit être plus médical qu'anatomique, et tenir plus grand compte de l'expression symptomatique que de la nature, du siége précis et du mode des bruits cardiaques. La fréquence, la petitesse, l'inégalité, l'irrégularité, les intermittences, le désordre, en un mot, des contractions du cœur et des pulsations artérielles, indiquera l'emploi de la digitaline, abstraction faite de la lésion, et si, à ces signes, viennent se joindre la toux, la dyspnée ou l'orthopnée, l'œdème du tissu cellulaire général ou pulmonaire, la rareté des urines, la teinte asphyxique des téguments, les effets de la médication digitalique peuvent être rapides et quelquefois merveilleux. La respiration devient plus facile; la toux diminue; la diurèse prend des proportions considérables à mesure que le pouls, dont il était impossible de saisir le rhythme et le nombre, se montre plus régulier, plus développé, et que le chiffre des pulsations décroît progressivement.

Mais si, au lieu de l'ensemble de symptômes que nous venons d'esquisser, le malade présente, avec un pouls plein, dur et vibrant, la coloration vive de la peau, la

turgescence de la face et une forte impulsion cardiaque, l'utilité de la digitaline devient douteuse, et parfois même son emploi peut être nuisible.

Les palpitations liées à la chlorose, à l'anémie et à certaines cachexies; les troubles de la circulation cardiaque survenus sous l'influence d'états névropathiques, ceux que l'on observe chez les jeunes sujets prédisposés à la tuberculose avant l'apparition d'aucun signe positif, ceux enfin qui sont en rapport avec un défaut passager d'harmonie dans le développement organique pendant la croissance, sont toujours amendés par la digitaline, sans préjudice des autres médications que peut réclamer l'état diathésique ou morbide auquel ils se rattachent. Je me suis également bien trouvé de l'administration de la digitaline dans les diverses périodes de la phthisie, lorsque la fréquence extrême du pouls, en dehors des paroxysmes pyrétiques, témoigne d'un désordre profond de la circulation.

Enfin son action résolutive est incontestable dans la pleurésie et la péricardite, après la cessation de l'état fébrile, mais les infiltrations et les épanchements séreux des cavités splanchniques développés sous l'influence d'affections du foie ou des reins, ne m'ont pas paru modifiés favorablement par la digitaline.

Dans tous les cas que nous venons d'énumérer, c'est l'action régulatrice que cherche le médecin; aussi doit-il administrer la digitaline à dose *physiologique* (1 milligr. ou 2 par vingt-quatre heures). Mais en dehors de ces indications, que nous appellerons rationnelles, un vaste champ reste ouvert à l'emploi de la digitaline dans les maladies aiguës fébriles et inflammatoires. Le médecin ne cherche plus seulement alors à obtenir l'effet physiologique primitif, à rendre régulière la circulation désordonnée; il se propose, suivant la méthode dite rasorienne ou contro-stimulante, de déterminer d'emblée, par des doses élevées, des phénomènes de dépression et de perturbation générale, espérant ainsi modifier favorablement l'évolution de la maladie, et en accélérer la marche.

La médication perturbatrice peut incontestablement être utile dans le cours, et surtout au début des maladies aiguës. Les vomitifs sont, peut-être, le meilleur exemple qu'on puisse invoquer à cet égard; mais on ne doit pas se disimuler que les doses élevées auxquelles sont administrés les médicaments, provoquent un désordre qui ne permet plus d'apprécier l'action propre à chacun d'eux, et conduit à confondre dans un même groupe des agents thérapeutiques doués d'une action disparate ou même antagoniste. Il suffit, pour s'en convaincre, de jeter un coup d'œil sur la liste des contro-stimulants où l'on voit figurer côte à côte, la digitale, l'ipécacuanha, le colchique, la strychnine, la belladone, etc., etc., et l'on sait qu'à dose toxique, les phénomènes produits par des agents très-différents, finissent par se confondre et ne plus présenter de caractères propres ou spécifiques.

Pour la digitaline en particulier, l'administration de doses élevées a pour résultat évident, d'obscurcir encore le problème déjà si complexe de l'action médicatrice.

Que sera-ce si on lui associe d'autres agents thérapeutiques dont l'action peut être parallèle, différente ou même opposée (1).

Nous croyons avoir démontré dans notre mémoire la presque identité de la digitaline amorphe (chloroformique du Codex) et de la digitaline cristallisée sous le triple rapport chimique, physiologique et toxicologique. Il était important de s'assurer si l'observation clinique viendrait confirmer cette identité au point de vue thérapeutique et posologique.

M. le docteur J. Guyot, dont mon fils est l'interne cette année, a bien voulu administrer dans son service, à l'hôpital Lariboisière, la digitaline cristallisée en solution titrée au millième dans un certain nombre de cas d'affections cardiaques variées.

Il nous paraît fort difficile d'apprécier en général des différences dans l'intensité d'action de deux médicaments analogues, lorsqu'on agit sur des malades qui diffèrent toujours malgré l'identité apparente des lésions morbides qu'ils présentent. Nous ne pouvons donc mettre en parallèle et comparer l'énergie thérapeutique de la digitaline amorphe et de la digitaline cristallisée. Toutefois les observations recueillies, au nombre de plus de vingt, établissent l'action physiologique de la digitaline cristallisée à la dose de 0 gr. 001 à 0 gr. 002 par jour sur le rhythme et le nombre des battements du cœur, sur la tension artérielle dont l'élévation est rendue évidente par le sphygmographe et sur la chaleur fébrile dont les modifications sont accusées par le thermomètre. Disons cependant, qu'à ce dernier point de vue, les expériences ont été trop peu nombreuses pour démontrer d'une façon définitive l'action antipyrétique de la digitaline.

L'administration sous forme liquide n'a pas présenté de différence appréciable dans le mode d'action ou la rapidité des effets; l'intolérance ne s'est pas produite plus rapidement.

Le milligramme présente toujours l'unité de dose, et ce n'est qu'exceptionnellement qu'on devra donner plus de 2 milligrammes par vingt-quatre heures, pour obtenir l'action *sédative régulatrice* de la circulation. Les injections hypodermiques de la solution au millième n'ont pas d'action irritante, elles pourront peut-être offrir quelque avantage chez des sujets dont l'estomac supporte mal les prépa-

(1) Je pourrais prendre pour exemple le traitement de la pneumonie, pour lequel le kermès est souvent administré simultanément avec la digitale. L'étude des préparations antimoniales, dont le kermès peut être considéré comme le type, démontre un mode d'action opposé à celui des préparations de digitale. Si les unes et les autres diminuent la fréquence du pouls, les premières le dépriment en même temps qu'elles le ralentissent, et c'est l'action déprimante primitive des antimoniaux, jointe à leur influence toute spéciale sur la sécrétion de la muqueuse bronchique, qui explique leur succès dans les affections inflammatoires du parenchyme pulmonaire.

rations digitaliques. Elles ont paru, dans un cas, provoquer la diurèse d'une manière évidente; la quantité des urines s'est élevée de 400 à 500 grammes à 1,000 grammes par jour, pour revenir au chiffre antérieur après la suspension du traitement.

En résumé, nous nous croyons autorisé à affirmer une analogie très-grande, sinon une complète similitude comme mode et énergie d'action entre les deux digitalines.

Dr HOMOLLE.

EXPÉRIMENTATIONS PHYSIOLOGIQUES

SUR QUELQUES

PRÉPARATIONS DE DIGITALE

PAR

Le Docteur E. HOMOLLE

MÉMOIRE LU A LA SOCIÉTÉ MÉDICALE DES HÔPITAUX, EN 1861

Des transpositions de texte dans l'impression de ce Mémoire, inséré dans les *Archives de médecine,* **juillet 1861, en rendant certaines parties obscures, je le fais réimprimer comme préambule naturel de notre dernier travail sur la digitaline.**

La digitaline est-elle le seul principe actif de la digitale pourprée?

Cette plante renferme-t-elle quelque autre produit immédiat possédant une action utile ou nuisible à l'économie?

Notre mémoire, couronné par la Société de pharmacie, le 4 décembre 1844, nos travaux ultérieurs et les rapports dont ils ont été l'objet à l'Académie de médecine, enfin et surtout les expériences de Quevenne sur l'action comparée de la digitaline et de la poudre de digitale, ont établi que la digitaline représente exactement les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la digitale; mais peut-être ces expériences ne répondent-elles pas d'une manière assez explicite aux questions que nous venons de poser, et c'est pour résoudre celles-ci plus complétement, que nous avons institué les essais chimico-pharmaceutiques et les expérimentations physiologiques dont nous avons l'honneur de vous présenter le résumé.

Lorsque l'on considère la facilité avec laquelle s'altèrent les principes immédiats organiques des végétaux, un doute s'élève dans l'esprit.

Ces principes, que la chimie n'obtient que par des manipulations longues et délicates, en employant, le plus souvent, des réactifs énergiques, sont-ils tels que les a élaborés l'organisation au sein de la plante qui les fournit?

Médecin plus que chimiste, c'est ce doute qui nous a guidé dans nos recherches pour isoler quelques principes actifs de la matière médicale; aussi disions-nous dans le mémoire sur l'apiol, qui nous est commun avec le docteur Joret:

« La chimie véritablement organique a pour but de séparer et d'isoler les divers principes coexistants dans les corps organisés qu'elle étudie; conséquemment elle ne doit employer que des menstrues incapables de changer l'état moléculaire ou d'altérer la composition primordiale des éléments organiques divers combinés ou simplement associés dans les substances qu'elle veut analyser. En agissant autrement, en modifiant par ses réactions les éléments organiques dont nous parlons, elle rentre dans la chimie synthétique générale. »

Appliquant ces données à la digitale, nous nous étions attachés, dans le travail qui nous a conduits, Quevenne et moi, à la découverte de la digitaline, à éviter l'emploi de tout réactif capable d'altérer le principe à la recherche duquel nous consacrions nos efforts; et cependant, malgré ce soin, il fut évident, pour nous, qu'une proportion considérable de ce principe était détruite ou profondément modifiée pendant sa préparation, puisque le rendement n'était en moyenne que de 1/800 de la plante sèche, au lieu de 1/100 qu'indiquaient les expériences physiologiques comparées.

D'autre part, certains produits dénués d'action appréciable sur l'économie (1), tels que le digitalin, la digitalide, ne pouvaient-ils pas être considérés comme des transformations d'autres substances, et peut-être de la digitaline elle-même?

Ces diverses considérations soulevaient de nouvelles questions que l'on peut formuler ainsi:

1° La digitaline est-elle en partie détruite dans la série des manipulations employées à l'isoler?

2° Le digitalin et la digitalide préexistent-ils dans la plante, ou résultent-ils de l'altération d'autres principes?

3° Y a-t-il dans la digitale, en dehors de la digitaline, un principe dont les effets sur l'organisme, et spécialement l'action diurétique, puissent être appréciés, et rendent l'emploi de la plante ou de ses préparations pharmaceutiques préférable à celui de la digitaline isolée?

(1) Voyez *Mémoire sur la digitale et la digitaline*, p. 206-208.

C'est à résoudre ce dernier problème, qui intéresse plus particulièrement le médecin, qu'est consacré ce travail. En voici le programme:

Séparer par éliminations successives, au moyen de menstrues dépourvus de toute action chimique et n'agissant que comme dissolvants, les diverses substances solubles contenues dans la poudre de digitale, pour étudier ensuite expérimentalement l'action physiologique des principaux d'entre eux (1).

Voici, après plusieurs tâtonnements, le mode d'opérer auquel nous nous sommes arrêté:

100 grammes de poudre de digitale pourprée récente et séchée avec le plus grand soin ont été traités dans un appareil à déplacement par 1 litre d'alcool à 45° centésimaux (18° Cartier), qui ne dissout que très-peu de chlorophylle.

Les liqueurs obtenues, évaporées à l'étuve, ont fourni 41 grammes d'extrait, de consistance pilulaire; celui-ci, ramené à l'état sirupeux, est repris par l'alcool à 82° centésimaux (32° Cartier), et laisse 22 grammes de résidu non dissous, mais encore amer, qu'on lave à plusieurs reprises avec l'alcool de même degré. Cette masse extractive, privée par ces lavages réitérés de presque toute son amertume, est mise à part sous le titre de produit n° 1.

Les liqueurs alcooliques, réunies et évaporées en consistance sirupeuse, sont agitées dans un flacon tubulé par en bas, avec 100 gr. d'éther sulfurique à 755° de densité. Celui-ci, décanté, a fourni par évaporation spontanée une matière verdâtre, accompagnée de principe amer, que des lavages réitérés avec l'alcool à 45° centésimaux enlèvent à peu près presque complétement, ne laissant que 50 centigrammes environ d'une substance verdâtre, acide au papier de tournesol, d'odeur rance, nauséabonde, tenace, rappelant celle du vin antiscorbutique, tachant le papier à la manière des corps gras, et d'une saveur âcre des plus désagréables, mais presque dépourvue d'amertume (2). Ce sera notre produit n° 2.

L'extrait alcoolique, débarrassé de cette matière, est repris par l'alcool à 90° centésimaux, qui laisse indissous un résidu sirupeux, rougeâtre, que de nouveaux lavages avec le même alcool à 90° privent à peu près de toute amertume, et que l'on réunit au produit n° 1, pendant que les solutions alcooliques évaporées à l'étuve laissent 11 grammes d'une matière jaunâtre, transparente, d'odeur fraîche, légèrement nauséabonde, d'une amertume intense, contenant évidement, dans un grand état de concentration, le principe amer (digitaline). (Produit n° 3.)

Enfin ce produit abandonne au chloroforme une petite proportion de matière

(1) Ce mode d'opérer offre ainsi le complément, et en quelque sorte la contre-partie, des essais relatés dans notre mémoire sur la digitale, 1re partie, paragr. 3.

(2) Ce travail ayant essentiellement pour but d'élucider une question physiologique, nous ne chercherons pas à préciser la nature chimique de cette substance qui se rapporte assez exactement à l'acide digitoléique étudié par M. Kosmann.

jaune rougeâtre, molle, d'une amertume excessive, produisant sur la langue une sorte d'engourdissement qui persiste quelques minutes (1). (Produit nº 4.)

Un premier fait ressort, pour nous, de ces essais, c'est l'impossibilité d'arriver, par l'emploi des simples dissolvants, à isoler complétement des substances bien déterminées: ainsi nous n'avons pu priver entièrement le produit nº 1 d'amertume, malgré les lavages nombreux avec l'alcool auxquels nous l'avons soumis; le produit nº 2 (principe âcre nauséabond) n'a pu également être obtenu complétement exempt d'amertume; le produit nº 3, qui représente la matière amère dans un grand état de concentration, conserve toujours quelques traces du principe nauséeux, reconnaissable à son odeur, indépendamment d'autres matières extractives indéterminées; et enfin le produit nº 4 diffère, par ses caractères physiques, de la digitaline, quoiqu'il en possède les propriétés physiologiques à un degré très-élevé (2).

On ne peut donc baser un procédé d'extraction de la digitaline sur la solubilité élective des diverses substances qui l'accompagnent dans la plante au moyen de menstrues différents, et l'on devra toujours combiner préalablement la digitaline

(1) Des essais sur l'alcoolé de digitale nous ayant fait connaître que la propriété absorbante du charbon animal lavé s'opère d'une manière en quelque sorte élective: 1° sur la matière verte; 2° sur les principes colorants rouge et brun; 3° sur le principe astringent (variété de tannin); 4° et seulement en dernier lieu, sur la matière amère, nous avons modifié de la manière suivante l'essai analytique de la digitale.

100 grammes de digitale pulvérisée, placés dans un appareil à déplacement, au-dessus de 100 grammes de charbon animal lavé avec soin, ont été traités successivement par:

1° 200 grammes, mélange à parties égales, d'alcool à 90 degrés et d'éther;

2° 200 grammes alcool à 90 degrés centésim.;

3° 250 grammes alcool à 50 degrés centésim.

Les liqueurs réunies ont été évaporées à l'étuve jusqu'à consistance sirupeuse.

Le produit de l'évaporation, versé dans un flacon tubulé par en bas, et additionné de 100 grammes d'éther sulfurique à 755 degrés de densité, abandonne à celui-ci, par l'agitation, une matière jaunâtre, acide au papier de tournesol, d'odeur rance, de saveur âcre, d'apparence grasse, présentant dans la masse quelques cristaux aiguillés, nacrés et brillants, qu'il est facile d'en séparer (digitalose). Cette substance, lavée à plusieurs reprises avec l'alcool faible pour en éliminer le plus possible du principe amer, répond au produit n° 2 de l'autre procédé. On a remplacé alors l'éther par 100 grammes d'alcool à 90 degrés centésim., qui, agité avec la masse sirupeuse, en a séparé et dissous une matière jaune extractive, d'une grande amertume, amenée par évaporation à consistance pilulaire et représentant le produit n° 3.

Le résidu resté dans le flacon tubulé, après plusieurs lavages à l'alcool à 90 degrés centésim., qui chaque fois en séparait un peu de matière amère, offre une masse rougeâtre, sirupeuse, de saveur aigrelette, légèrement sucrée, laissant à peine un arrière-goût amer, et se rapportant au produit n° 1.

La matière extractive amère, agitée avec le chloroforme, lui abandonne quelques centigrammes d'une substance jaune pâle, d'une amertume excessive, occasionnant sur la langue un engourdissement persistant, et que l'évaporation ne peut amener qu'à la consistance de miel épais (produit n° 4).

(2) Nous ferons observer que ce mode d'analyse ne nous a permis de séparer ni digitalin, ni digitalide.

au tannin, pour arriver à vaincre l'adhésion qui la tient unie aux autres principes organiques de la digitale.

Ces résultats conduisent à une autre conséquence, c'est que l'essai physiologique des produits obtenus par cette sorte d'analyse pharmaceutique ne peut fournir des effets purs, et que par exemple le produit n° 1, c'est-à-dire l'extrait privé successivement du principe nauséabond par l'éther et du principe amer par l'alcool, pourrait encore, en raison des traces de ce principe que dénote la persistance de l'amertume, fournir quelques symptômes dus à la digitaline retenue. Ajoutons toutefois que cette cause d'inexactitude est renfermée entre des limites assez restreintes pour ne pas infirmer l'expérimentation.

C'est dans ces conditions, avec les quatre produits dont nous venons d'exposer sommairement les caractères, que nous avons procédé aux essais physiologiques sur nous-même.

Les exigences de la pratique médicale ne nous permettant pas de consacrer exclusivement notre temps à l'expérimentation et d'y apporter l'attention minutieuse qui permet de saisir les phénomènes les plus fugitifs et de les étudier avec toute la persévérance qu'ils réclament, nous avons dû recourir à l'administration de doses assez élevées pour rendre immédiatement sensibles les symptômes produits, en prenant le soin d'éviter, autant que possible, pendant la durée de l'expérience, toute modification de régime ou d'habitudes capable d'apporter une perturbation dans les fonctions physiologiques.

Avant de procéder à ces expérimentations qui, dans ma pensée, devaient surtout porter sur l'action diurétique des produits divers obtenus de la digitale pourprée, j'ai cru devoir examiner préalablement les conditions dans lesquelles s'exerçait chez moi la sécrétion de l'urine; voici le résumé de ces observations, qui ont été faites du 26 août au 9 septembre 1856:

La quantité d'urine excrétée pendant vingt-quatre heures a été, en moyenne, 1,495 grammes, oscillant entre 1,280, minimum, et 1,680, maximum. La densité moyenne a été de 1,024; la plus forte densité s'observait le soir, 1,028 et 1,030; la plus faible, une heure après le repas du matin, variait de 1,008 à 1,015.

L'ingestion de boissons aqueuses la faisait descendre assez rapidement à 1,008 et même 1,005. Un bain tempéré (33° centigr.) d'une heure l'a fait tomber à 1,005.

D'ailleurs, la densité a toujours été proportionnellement inverse à la quantité absolue d'urine excrétée.

Pendant ce même temps, le pouls, compté à différentes heures de la journée, oscillait entre 66 et 58; le minimum de fréquence avait lieu le matin avant le premier repas, et le maximum après dîner.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Le 18 octobre 1856, à neuf heures du soir, après une journée

sans fatigue, le pouls battant 60 fois par minute, dans la position assise, je prends 50 centigrammes du produit n° 1, c'est-à-dire de la partie extractive de la digitale, dépouillée par l'éther et par l'alcool, des principes solubles dans ces deux menstrues; à neuf heures et demie, 2e dose de 50 centigrammes du même produit. Coucher à dix heures; sommeil jusqu'à trois heures du matin. A partir de ce moment, insomnie sans autre phénomène appréciable.

Le 17, à six heures quinze minutes, le pouls bat, étant assis, 59.

Je prends 1 gr. du même produit, n° 1.

A six heures quarante-cinq, 57 pulsations; l'urine pèse 1,030.

A huit heures trente, après déjeuner, 67 puls.

A neuf heures quarante-cinq, 62 puls. ; l'urine pèse 1,020.

A onze heures quarante-cinq, 58 puls., bâillements et tiraillements d'estomac, sans autre malaise.

A une heure quinze, 56 puls. ; après une légère collation, le pouls remonte à 60; retour des tiraillements d'estomac.

A quatre heures, 58 puls.

A huit heures du soir, après dîner, 62 puls.

A dix heures, étant couché, 58 puls.

L'urine se trouble par le refroidissement et pèse 1,030; la quantité *totale* rendue dans les vingt-quatre heures est de 1,460 grammes, et la densité est de 1,027.

A dix heures dix minutes, je prends 1 gramme du même produit. Nuit bonne.

Le 20, cinq heures du matin, le pouls, compté au lit, bat 55 fois.

A six heures et à sept heures, dans la position assise, le pouls est le même; gastralgie plus prononcée ; selle diarrhéique.

A huit heures, déjeuner; le pouls monte à 62 pour retomber, à neuf heures, à 58.

A onze heures trente minutes, excitation intellectuelle coïncidant avec un sentiment de faiblesse musculaire; l'appétit persiste sans soif exagérée, mais il y a, après comme avant le repas, des bâillements avec sensation de délabrement d'estomac.

Le pouls reste à 58, et remonte seulement à 62 après le dîner.

La quantité d'urine rendue pendant les vingt-quatre heures, 1,630 gram., est limpide et pèse 1,025.

Le 21 octobre, à six heures, le pouls est à 58, et monte à 64 après déjeuner.

La gastralgie a disparu; la sécrétion urinaire ne présente rien d'anormal.

A quatre heures après midi, étant assis et reposé, 56 pulsations.

Les 22, 23, 24, le pouls reste à 58, 59, sauf une légère augmentation de fréquence après les repas. Nous n'avons à noter aucun trouble physiologique appréciable. La sécrétion urinaire n'est en rien modifiée.

Il ressort de cette expérience, que 3 grammes du produit n° 1 (extrait hydro-alcoolique de digitale épuisé successivement par l'éther et l'alcool, pour en éliminer les principes solubles dans ces deux menstrues), répondant approximativement à 12 gram. de digitale pris dans un intervalle de vingt-quatre heures, n'ont provo-

qué, sauf un peu de gastralgie et de diarrhée, que les symptômes éprouvés après l'administration de quelques milligrammes de digitaline, sans que nous ayons pu saisir aucun phénomène physiologique étranger à l'action de celle-ci; la sécrétion urinaire n'a pas été sensiblement modifiée; la quantité totale, descendue le premier jour au-dessous de la moyenne, dépassait le maximum le lendemain. C'est donc seulement à la présence du principe amer, dont l'extrait n'avait pu être complétement dépouillé, que nous devons attribuer les effets observés.

Qu'il nous soit permis, à ce propos, de dire quelques mots sur l'action des agents médicamenteux considérés comme diurétiques.

L'action diurétique est un des phénomènes les plus difficiles à apprécier, en raison des causes multiples et complexes qui peuvent influencer cette fonction physiologique et de la difficulté, pour ne pas dire l'impossibilité, de tenir compte de tous les éléments du problème. A l'appui de cette proposition, il nous suffira de citer les différences provenant de la proportion des boissons ingérées et de la variabilité de la transpiration pulmonaire ou cutanée sous l'influence de la température, de l'état hygrométrique de l'air, de l'exercice, etc.

Si, prenant le phénomène dans sa plus grossière expresssion, on se borne à mesurer la quantité d'urine excrétée dans un temps donné, nul doute que l'eau ne soit le diurétique par excellence, et c'est à elle que doit remonter l'honneur des effets attribués à maint diurétique qui n'agit qu'en raison du liquide aqueux qui lui sert de véhicule.

Que l'on prenne pour unité la quantité d'urine rendue en moyenne par heure, on la verra doublée, triplée et même quadruplée par l'ingestion d'une boisson aqueuse, ou par l'absorption cutanée dans un bain tempéré et un peu prolongé, comme nous l'avons constaté dans notre travail inséré, en 1853, dans l'Union Médicale; mais on verra simultanément et corrélativement diminuer la densité de l'urine, et peut-être, en somme, l'élimination des principes azotés excrémentitiels n'aura-t-elle rien gagné.

Il faut, il est vrai, mettre en regard de cette action toute physique l'influence de l'innervation, qui peut, dans un temps donné et sous l'impression d'une cause morale ou d'une affection nerveuse, faire varier dans une énorme proportion la quantité et la qualité de l'urine.

Quoi qu'il en soit, on peut dire d'une manière générale que l'effet diurétique d'un agent quelconque a besoin, pour se produire, de rencontrer dans l'organisme l'aptitude *actuelle* à être influencé par lui; ainsi la diurèse, si manifeste et parfois si considérable, qui suit l'administration de la digitaline dans les anasarques liées à une affection organique du cœur ou à un trouble profond de la circulation, s'observera rarement dans d'autres circonstances, mais cette aptitude accidentellement produite par la maladie, on peut cependant la rencontrer à l'état normal chez des

personnes douées de cette impressionnabilité plus grande appelée *idiosyncrasie*, que le hasard de la pratique médicale offre de temps en temps à l'observation, et qui nous a permis de constater plusieurs fois l'action diurétique de la digitaline en dehors des conditions d'anasarque, comme phénomène propre à cet agent thérapeutique et indépendant de son influence simultanée sur la circulation. On n'est donc pas plus en droit de nier la modification portée sur les organes uropoétiques, en raison de son incertitude, que celle de tout autre agent de la matière médicale.

Si, d'un autre côté, on veut bien considérer, après l'administration d'un médicament donné comme diurétique, non plus seulement l'augmentation en quantité du liquide excrété, mais aussi sa densité, on pourra le plus souvent constater une modification évidente dans la fonction uropoétique sous l'influence de certains agents, au nombre desquels nous plaçons la digitaline, et nous pouvons affirmer avoir observé bien des fois une influence exercée par elle sur l'appareil rénal, soit que l'urine, devenue d'abord plus rare, présentât une proportion d'urée et d'urates sensiblement plus forte, soit que cette sécrétion, après quelques jours de l'emploi du médicament, offrît une augmentation progressive portant sur la quantité, la nature et la densité du liquide excrémentitiel.

Passons à l'expérimentation du produit n° 2 (principe nauséabond).

Deuxième expérience. — Le samedi 25 octobre 1856, étant en parfaite santé, après une bonne nuit, à six heures du matin, le pouls étant à 58, je prends en deux fois 0 gr. 45 du produit n° 2 (matière âcre et nauséeuse), épaissi en consistance pilulaire par q. s. de gomme arabique pulvérisée et de magnésie carbonatée.

A sept heures, nul effet appréciable ; 58 pulsations ; je déjeune avec appétit.

A huit heures dix minutes, le pouls s'est élevé à 64 ; rien de nouveau.

A neuf heures, tension épigastrique avec léger malaise ; je sors pour mes visites.

A onze heures, 64 pulsations ; légère céphalalgie.

Je rentre à une heure. Peu après le pouls, dans la position assise, descend à 57 ; tiraillements d'estomac. Légère collation avec pain et compote de fruits, presque immédiatement suivie de nausées.

A deux heures, le pouls est à 59 ; les nausées persistent.

A deux heures quinze minutes, vomissement d'une partie des aliments pris à la collation d'une heure. Les nausées ne cessent pas et s'accompagnent d'un malaise général que j'espère dissiper par la marche au grand air, mais sans y réussir. Cinq vomissements successifs, à quelques minutes d'intervalle, rejettent la totalité des aliments pris au dernier repas, sans que la nature des matières vomies permette d'en attribuer une partie au repas du matin, dont la digestion paraît avoir été complète, malgré l'ingestion antérieure de la matière âcre nauséeuse.

Le malaise cède après le cinquième vomissement, et je puis prolonger la promenade jusqu'à trois heures et demie. Le retour des nausées me contraint alors de rentrer, me laissant à peine le temps de gagner le cabinet, où je rejette avec effort quelques gorgées de matière

glaireuse blanche, de saveur aigre. En même temps a lieu une garde-robe molle, verte, déterminant par son passage de la cuisson à l'anus.

A partir de ce moment, le malaise devient assez prononcé pour forcer de prendre le lit ; les vomissements, devenus bilieux et de plus en plus pénibles se succèdent de quart d'heure en quart d'heure, puis de dix en dix minutes, et sont suivis d'une prostration très-grande, sans céphalalgie ni trouble de l'intelligence. Le pouls est monté à 72 ; les boissons ne paraissent influer sur les vomissements que pour les rendre moins pénibles, en évitant à l'estomac les contractions convulsives à vide.

Cet état persiste jusqu'à dix heures du soir, malgré les divers moyens successivement employés (*infusions chaudes* et *aromatiques*, *eau gazeuse*, *boissons acidulées à la glace*, *sirop d'éther*, *sirop de codéine*, *applications opiacées* et *chloroformiques* sur la région épigastrique). Mon ami, le docteur Joret, me conseille l'eau sucrée largement *laudanisée*, à la dose d'une forte cuillerée, immédiatement après chaque vomissement. Ceux-ci s'éloignent pendant la nuit, jusqu'à laisser entre eux un intervalle d'une heure et demie. Les matières vomies sont vertes, visqueuses, d'une amertume excessive, et laissent après leur passage de la cuisson aux lèvres, comme si celles-ci eussent été brûlées.

Le vomissement est de plus en plus pénible, et suivi d'un anéantissement complet des forces ; la voix est éteinte, l'épigastre, fortement rétracté, n'est pas sensible à la pression, mais j'éprouve à la base du thorax une constriction douloureuse qui me paraît dépendre de la contraction du diaphragme. Il n'y a pas eu de nouvelle garde-robe, quelques grammes d'urine rouge ont été excrétés en déterminant de la cuisson au passage. L'urine refroidie a laissé déposer une forte proportion d'urates. Le pouls est à 72 ; la tête est parfaitement libre. La paume de la main et la plante des pieds sont le siége d'une chaleur âcre, désagréable ; les battements de l'aorte abdominale sont assez forts pour que leur perception apporte un obstacle au sommeil, et, quand celui-ci a lieu, il est bientôt interrompu par le besoin de vomir. Répulsion insurmontable pour l'eau sucrée laudanisée.

Dimanche 26 octobre, à huit heures du matin, 58 pulsations, battements épigastriques forts et fatigants, affaissement extrême, voix éteinte ; la vue, très-nette jusqu'alors, commence d'être troublée par l'interposition de brouillards ou de corpuscules sombres ou lumineux que je perçois même les yeux fermés.

Un lavement purgatif provoque de vives coliques, suivies d'une garde-robe bilieuse dont le passage détermine de la cuisson à l'anus.

Infusion légère de café à la glace, cataplasme laudanisé sur l'épigastre.

Les vomissements continuent à un intervalle qui varie d'une demi-heure à une heure et demie. Ils sont toujours très-pénibles et laissent à leur suite une angoisse des plus douloureuses. La tête est parfaitement libre, pas de céphalalgie, mais la prostration va jusqu'à l'anéantissement des forces, et je ne puis soulever la tête que lorsque je suis en quelque sorte galvanisé par le besoin de vomir. La sensation la plus pénible, dans l'intervalle qui sépare les vomissements, est celle de l'angoisse épigastrique qui est devenue à peu près permanente.

Une potion stimulante avec l'éther acétique doit être abandonnée après la troisième cuillerée pour revenir à l'infusion de café à la glace et à l'eau de Seltz.

Enfin, à dix heures et demie du soir, a lieu un dernier vomissement, et la nuit se passe

en intervalles d'une heure de sommeil profond, avec brusques réveils provoqués par l'angoisse épigastrique qui cède à l'ingestion de quelques cuillerées d'infusion très-chaude et sucrée de pétales de fleur d'oranger.

L'urine, rare dans la journée, est jaune-orange foncé, avec dépôt floconneux rougeâtre d'urates; elle est très-acide et pèse 1,022 (1); l'émission est toujours accompagnée d'une grande chaleur.

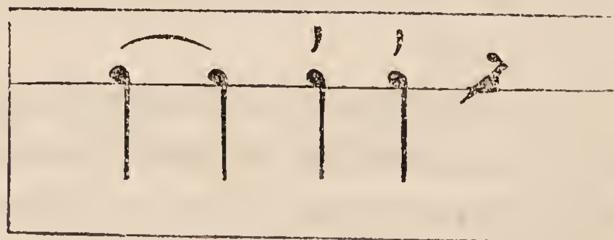
Le lundi 27. Le pouls est descendu à 54; l'angoisse épigastrique revient périodiquement à des intervalles d'une heure, réclamant impérieusement l'ingestion de quelque boisson chaude et sucrée; la prostration est extrême, la voix toujours éteinte, les troubles visuels persistent, le besoin de dormir est prononcé, le sommeil paisible et profond, sans rêves; mais le réveil est constamment accompagné de la même contraction spasmodique et douloureuse de l'estomac que calment quelques cuillerées de bouillon de poulet. Pendant la nuit, les accès de gastrodynie sont plus violents encore, mais cèdent à l'ingestion du même bouillon.

Le mardi 29. Le pouls est descendu à 48. Battements aortiques, toux avec expectoration très-difficile de mucus bronchique visqueux, transparent, de couleur sucre d'orge; sibilance trachéo-bronchique, coliques intestinales suivies d'une garde-robe douloureuse et très-fétide; l'excrétion de l'urine est abondante, mais exige l'effort synergique des muscles abdominaux. La prostration est toujours excessive, mais sans endolorissement musculaire. Sensation de barre épigastrique, sans que la pression de la région sus-ombilicale soit douloureuse.

Le trouble de la vue est considérable, il m'est impossible de fixer les objets vivement éclairés. La bouche est mauvaise, la langue large, blanche, avec saillie des papilles; pas de soif. (Potages légers, biscuits à la cuiller, vin de Bordeaux coupé et sucré.) Les aliments sont pris avec plaisir, et la sensation du besoin revient brusquement toutes les heures, accompagnée toujours de l'angoisse épigastrique.

La nuit, les sommes sont plus prolongés que la nuit précédente, mais le réveil est toujours pénible, l'angoisse stomachique extrême, le besoin de prendre un liquide alimentaire impérieux.

Le mercredi 30. Pouls à 48, régulier; battements de l'aorte sous-diaphragmatique moins prononcés; mais la tête, appuyée sur l'oreiller, perçoit les battements de cœur dédoublés en quelque sorte, deux battements répondant à chacun des deux bruits. On pourrait les décomposer ainsi:



La toux continue, faiblesse générale sans céphalalgie ni embarras intellectuel, mais avec persistance du trouble de la vue.

Pour la première fois depuis samedi, je peux me lever pendant le temps nécessaire pour faire le lit et soutenir sans fatigue la conversation. Le besoin d'aliments se manifeste toujours par une sensation pénible et quelques renvois gazeux, mais les potages légers sont pris avec

(1) Cette densité, relativement faible, paraît dénoter que la proportion d'urée a diminué.

plaisir, malgré une saveur âcre et désagréable dont la bouche est le siége; la digestion n'est pas pénible.

La nuit se passe en deux sommes profonds de trois heures chacun, dont le réveil s'accompagne encore d'angoisse épigastrique.

Jeudi 31. Pouls à 48; le mieux continue, les forces reviennent, l'amaigrissement est considérable; les aliments sont pris avec plaisir, mais en petite quantité, la satiété survenant très-vite; la digestion n'est pas pénible, mais le besoin se fait toujours brusquement sentir, annoncé par un spasme gastrique allant jusqu'à l'angoisse.

Je puis lire dans le demi-jour, mais, à la lumière vive, la vue est voilée par un brouillard jaune et lumineux; la nuit est encore meilleure que la précédente.

Vendredi 1er novembre. Pouls à 52; les battements aortiques ne sont plus perçus par moi; l'appétit et les forces augmentent, mais la vue est toujours trouble au grand jour. A deux heures, je peux me transporter à Versailles et faire à pied un court trajet sans être trop fatigué; la vue même s'est affermie.

Samedi 2. Pouls à 54; retour des forces, régularisation de l'appétit : on peut éloigner les repas et les faire plus substantiels; la langue est blanche; le besoin d'aliments se manifeste par des chaleurs épigastriques et des pincements d'estomac.

Dimanche 3. Pouls à 56; la vue est redevenue nette; progrès des forces; l'appétit se prononce et ne se manifeste plus par une sensation pénible de contraction stomacale et de gastrodynie; la toux n'a pas encore cédé et s'accompagne d'expectoration plus opaque et moins visqueuse; l'inspiration profonde détermine toujours du sifflement trachéo-bronchique. Ce symptôme fut le dernier à disparaître, et, huit jours après, j'avais retrouvé la plénitude de mes forces et de ma santé.

Cette expérience, dont les conséquences furent si fâcheuses pour moi, avait complétement trompé mes prévisions. Imbu de l'idée qu'en dehors du principe amer, la digitale pourprée ne contenait aucune substance douée d'une action énergique sur nos organes, j'avais cru pouvoir prendre d'emblée, en une seule dose, les 0 gr. 45 de matière âcre, nauséeuse, séparée par l'éther de l'extrait hydro-alcoolique de digitale (produit nº 2), quoiqu'elle répondît à 100 gr. de poudre de digitale.

Le fait qui domine tous les phénomènes observés à la suite de l'ingestion de cette substance est l'action vomitive, toxique, dont elle est douée, avec ce caractère particulier, que l'effet ne commença à se manifester que huit heures après, laissant s'opérer normalement la digestion du repas qui avait suivi, et ne provoquant aucun autre trouble fonctionnel de quelque importance que la ténacité et la violence des vomissements, qui, pendant trente heures consécutives, se montrèrent, à l'exclusion de tout autre symptôme grave, laissant en quelque sorte en dehors les autres appareils organiques, cérébral, respiratoire, circulatoire, sécrétoire, etc.

Il est vrai que, consécutivement, survinrent des phénomènes nouveaux annonçant une perturbation profonde: le trouble de la vue, le ralentissement du pouls, la diminution de la contractilité vésicale, les battements de l'aorte sous-diaphrag-

matique, l'anxiété, l'angoisse gastralgique, la toux avec expectoration pneumonique, etc.

Mais, pour le plus grand nombre de ces accidents, ne faut-il pas faire large part à l'ébranlement déterminé par des vomissements violents et prolongés, et restreindre d'autant celle qui peut appartenir en propre à l'action directe de l'agent toxique?

Relativement au ralentissement du pouls en particulier, ne faut-il pas, entre autres causes, admettre l'influence d'une petite quantité de digitaline dont on ne peut entièrement débarrasser le principe âcre? Resterait en propre à ce dernier, outre l'action vomitive, l'influence curieuse exercée sur la fonction visuelle et peut-être l'acinésie vésicale.

Il nous restait à expérimenter le produit n° 3, matière amère, isolée autant que possible par l'alcool des autres substances; mais l'atteinte portée à ma santé par l'expérimentation précédente, l'interruption qui en était résultée dans mes occupations professionnelles, le retour de la saison où les malades, plus nombreux, absorbent le temps du praticien, me mirent dans l'impossibilité de le faire immédiatement, et ce ne fut qu'au retour de septembre et du repos relatif qu'il laisse au médecin, que je dus songer à reprendre la suite de mes expérimentations.

Après une dizaine de jours consacrés à l'observation de mon état normal, le pouls oscillant entre 60 et 64:

Troisième expérience. — Le mardi 20 octobre 1857, à sept heures du matin, le pouls étant à 60 (assis), je prends, avant le repas, 0 gr. 02 (1) du produit n° 3 (matière amère, séparée de l'extrait hydro-alcoolique par l'alcool concentré, après lavage à l'éther). Forcé de sortir immédiatement après, je ne puis en observer les effets.

Le mercredi 21, à six heures vingt minutes du matin, le pouls est à 60, régulier. Je prends 0 gr. 03 du même produit n° 3.

A sept heures quinze minutes, 60 pulsations. Déjeuner, après lequel le pouls monte à 64.

A une heure après midi, 62 pulsations. Je prends de nouveau 0 gr. 03 du produit n° 3.

A six heures, 60 pulsations; après dîner, le pouls s'élève à 66.

A dix heures du soir, il est à 60. Je reprends encore 0 gr. 03 du même produit n° 3.

Le pouls ne descend pas au-dessous de 60 pulsations; mais la journée a été très-fatigante (courses longues et nombreuses par la pluie). Appétit, tiraillements d'estomac, insomnie.

Le jeudi 22, à six heures du matin, le pouls est à 62. Je prends 0 gr. 03 du même produit n° 3.

A sept heures, 60 pulsations; le déjeuner fait monter le pouls à 64.

A une heure, 60 pulsations; collation, longues courses par un temps affreux. Tiraillements

(1) Chaque centigramme répond à 1 gramme de poudre de digitale.

d'estomac, renvois aigres; céphalalgie avec sécheresse des conjonctives. La pression sur le globe oculaire est douloureuse; chaleur de la peau. Le pouls ne dépasse pas 60.

A sept heures, dîner; la céphalalgie reparaît bientôt après avec la chaleur de la face et de la paume des mains.

A neuf heures, 62 pulsations; coucher à dix heures et demie, nuit bonne.

Le vendredi 23, à six heures et demie du matin, le pouls bat 58 fois dans la position assise. Je prends 0 gr. 05 du même produit n° 3.

A sept heures un quart, 57 pulsations.

A huit heures et demie, après déjeuner, 60 pulsations; tiraillements d'estomac; boulimie; le pouls oscille entre 58 et 60; chaleur pénible de la paume des mains. Courses longues et fatigantes toute la journée; herpès fébrile. Le pouls dans les mêmes conditions de fatigue, se serait élevé certainement à 68 ou 72 pulsations sans l'influence du principe amer de la digitale, comme nous l'avons mainte fois constaté.

L'urine, pendant ces quatre jours, a présenté une densité moyenne supérieure (1,026) et un dépôt d'urates; la quantité rendue pendant les vingt-quatre heures est restée un peu au-dessous de la normale (1,600 gr.).

Forcé, par un surcroît d'occupations, de suspendre cette expérimentation, constamment contrariée par la fatigue et le mauvais temps, je laisse passer huit jours, pendant lesquels le pouls revient au type normal, 62 à 64 pulsations. Les difficultés que j'avais rencontrées pour apprécier les effets physiologiques de cette dernière préparation me font modifier ainsi l'expérimentation.

Quatrième expérience. — 1er novembre 1857, à six heures du matin. Après une nuit incomplète (j'avais été appelé auprès d'un malade), le pouls, dans la position assise, étant à 68, je prends 0 gr. 05 du produit n° 3 (substance amère), représentant 0 gr. 50 de poudre de digitale.

A six heures vingt minutes, bain à + 34° centigrades, alcalisé par 200 grammes de potasse carbonatée. Le pouls est encore à 68.

A sept heures, il est descendu à 58;

A sept heures trente minutes, à 53. Sortie du bain.

Le déjeuner fait remonter le pouls à 56; diurèse abondante.

A midi, après courses nombreuses, il est à 60.

Le soir, il est à 62. (Toute la journée a été fatigante.)

Cet abaissement de 15 pulsations (de 68 à 53) doit incontestablement être attribué en grande partie à l'action de la matière extractive amère; mais, pour répondre à l'objection tirée de l'influence du bain sur le pouls, qu'il abaisse en effet de 5 à 6 pulsations par minute, je me soumets à une nouvelle expérimentation.

Cinquième expérience. — Le 6 novembre 1857, après une journée peu fatigante et une soirée de repos, le pouls étant à 60, je prends, quatre heures après le repas (dix heures du soir), 0 gr. 10 du produit n° 5 (susbstance amère), répondant à 1 gram. de poudre de digitale.

A onze heures, au moment de prendre le lit, le pouls est descendu à 54. Pas de phénomène particulier; sommeil paisible; réveil à cinq heures quinze minutes. Le pouls est à 55.

A cinq heures trente minutes, après le lever, dans la position assise, 54 pulsations. Tiraillements d'estomac; la sécrétion urinaire n'est pas sensiblement modifiée en plus ou en moins; céphalalgie légère, faiblesse musculaire, bâillemnnts, nausées.

A six heures et demie, 54 pulsations.

A huit heures, immédiatement après déjeuner, 60 pulsations.

A dix heures 56 pulsations.

A midi, 60 pulsations; après collation, 62.

A quatre heures, 56 pulsations, céphalalgie, excitation cérébrale coïncidant avec faiblesse musculaire, bâillements, sensation de défaillance stomacale.

A neuf heures du soir, 56 pulsations, courbature; chaleur de la face, de la paume des mains et de la plante des piede; rien de bien appréciable dans la sécrétion rénale.

Nuit bonne; nous constatons une certaine lenteur de la miction, qui nécessite un effort des muscles volontaires pour aider la contraction vésicale.

Le 7, à six heures et demie, 62 pulsations; après déjeuner, 68; la sécrétion urinaire nous paraît augmentée pendant la journée.

Le lendemain, le pouls a repris la moyenne de 64.

Cette dernière série d'essais avec le produit n° 3 (matière extractive amère) manifeste évidemment une action semblable à celle de la digitaline pure. Nous nous bornerons à rappeler, pour ne pas allonger inutilement ce travail, les expériences relatées dans notre mémoire et dans le grand travail soumis par Quevenne et moi à l'Académie de médecine, expériences renouvelées à plusieurs reprises avec des résultats assez constants pour inspirer la conviction. La différence ne porterait que sur la moindre tolérance de l'estomac et l'action déprimante observées sur la contractilité musculaire de la vessie. L'effet diurétique, peu manifeste d'ailleurs, s'est montré secondairement, c'est-à-dire plus de vingt-quatre heures après l'absorption de ce même produit n° 3.

Restait à étudier l'action de la substance séparée en très-petite quantité par le chloroforme (produit n° 4) pour établir son degré d'énergie comparativement à la digitaline.

La solubilité de la digitaline pure (1) dans le chloroforme, qui ne dissout ni le tannate de digitaline ni les autres matières qui l'accompagnent dans l'extrait amer (produit n° 3), devait *a priori* nous faire considérer la substance ainsi séparée comme douée d'une énergie sensiblement égale à celle de la digitaline. L'essai par la dilution nous fit lui reconnaître, en effet, une intensité d'amertume égale, et les expériences sur les grenouilles sont venues confirmer ce résultat.

L'indépendance des divers systèmes organiques chez les grenouilles, leur vitalité

(1) Voir notre *Mémoire sur la digitale et la digitaline*, p. 93 et 106.

énergique et la persistance de la vie partielle des appareils isolés, permettent de saisir chez elles, mieux que chez les animaux supérieurs, dont la mort atteint simultanément l'organisme entier, l'action élective des substances toxiques. Nous avons pu voir aux laboratoires de M. le professeur Cl. Bernard et de M. Kuhn, qui avaient bien voulu nous permettre de suivre leurs expériences sur les agents toxiques, le curare, la strychnine, la nicotine, déterminer la mort par une action directe sur le système nerveux rachidien, en laissant subsister un certain temps la vie indépendante du cœur, tandis que l'upas antiar, le corwal, le poison de certaines flèches remises par M. Boussingault, le venin du crapaud, anéantissaient les mouvements du cœur, en laissant, en apparence, intactes, pendant un temps assez long, la sensibilité et la myotilité générales. La digitaline présente cette même action élective sur le cœur (1).

Nous avons donc eu recours à ce mode d'expérimentation pour étudier comparativement le mode et l'énergie d'action de la digitaline pure et du produit nº 4 séparé par le chloroforme. Nous nous bornerons à rapporter succinctement trois expériences à ce sujet:

1º Avec le produit nº 4 qui nous occupe en ce moment;

2º Avec la digitaline pure;

3º Avec la strychnine, pour bien faire saisir le contraste des effets de cet agent toxique avec ceux de la digitaline.

Une grenouille normale était observée simultanément comme terme de comparaison.

Disons d'abord que la matière vireuse (produit nº 2) n'a pas manifesté d'action sur le cœur, chez la grenouille, et que celle-ci a survécu après avoir éprouvé pendant plusieurs heures une prostration considérable, caractérisée par l'affaissement de la tête, l'immobilité, le ramassement des membres sous le tronc, etc.

Première expérience. — Le 17 juillet 1860, à deux heures, on introduit sous la peau du dos d'une grenouille forte et bien vivace 0 gr. 03 du produit nº 4 (substance séparée par le chloroforme).

A deux heures quarante-huit minutes, la grenouille présente des mouvements bien coordonnés et exécute des sauts vigoureux; on la fixe sur une planche de liége pour découvrir le cœur, en enlevant une portion du sternum, avec la précaution de ne pas déterminer de hernie du poumon ou du foie.

Le cœur est immobile, fortement rétracté et exsangue.

A trois heures, la grenouille exécute encore des mouvements d'ensemble; la sensibilité persiste.

A trois heures dix minutes, la mort paraît complète.

(1) Plusieurs physiologistes l'avaient constaté déjà, et M. Cl. Bernard avait bien voulu expérimenter la digitaline que nous lui avions remise à cet effet.

Deuxième expérience. — Le 17 juillet 1860, à deux heures seize minutes, on introduit sous la peau du dos d'une grenouille vigoureuse et très-vivace 0 gr. 02 de digitaline pure.

A deux heures quarante-cinq minutes, les mouvements sont énergiques et bien coordonnés ; on fixe la grenouille sur une planchette de liége, et l'on met le cœur à découvert.

Celui-ci présente encore des contractions rares, 36 *par minute*, dans l'intervalle desquelles le cœur reste longtemps rétracté et exsangue avant de se dilater de nouveau.

A trois heures vingt minutes, il n'y a plus que 12 pulsations.

A trois heures quarante minutes, le cœur est immobile, rétracté, exsangue; la sensibilité et la myotilité persistent.

A quatre heures dix minutes, mort complète.

Le cœur de la grenouille normale, observée comme terme de comparaison, mis à nu, continue de battre régulièrement 72 fois par minute; elle vivait encore le lendemain, et le nombre des contractions n'était pas modifié (1).

Troisième expérience. — Le 26 juillet 1860, à deux heures, on introduit sous la peau du dos d'une grenouille très-forte et bien vivace 0 gr. 015 de strychnine pure. Immédiatement ont lieu des mouvements violents, des sauts très-énergiques.

A deux heures six minutes, le moindre attouchement détermine des mouvements convulsifs.

A deux heures dix minutes, convulsions tétaniques des membres antérieurs qui restent roides, immobiles et insensibles aux excitations.

A deux heures douze minutes, immobilité des membres postérieurs; les yeux sont convulsés.

A deux heures quatorze minutes, l'immobilité et l'insensibilité sont devenues générales; la cornée peut être touchée et piquée sans provoquer de mouvements.

De temps en temps on observe encore quelques faibles mouvements spasmodiques spontanés.

Le cœur, découvert, bat régulièrement 40 fois par minute; apparence cataleptique.

A deux heures vingt minutes, la mort paraît complète, quoique le cœur continue de battre régulièrement.

A trois heures, on sépare les membres inférieurs, dont les muscles se contractent énergiquement sous l'excitation galvanique, tandis que l'application de celle-ci aux nerfs cruraux ne provoque aucune contraction.

Il ressort des expériences qui précèdent, que le produit nº 4 (principe amer séparé par le chloroforme) est d'une énergie d'action aussi grande que la digitaline, et qu'elle n'en diffère que par quelques-uns de ses caractères physiques; les réactions chimiques étant exactement les mêmes, comme d'ailleurs nous avons pu le constater.

Nous croyons pouvoir résumer dans les propositions suivantes les conclusions de ce travail :

(1) Chez la grenouille tuée instantanément par la piqûre du bulbe céphalo-rachidien, on constate encore pendant 30 ou 40 minutes la régularité et l'énergie des battements du cœur.

1° La digitale pourprée et ses diverses préparations ne possèdent aucune action physiologique *utile* qui n'appartienne en propre à la digitaline.

2° L'action vomitive toxique de la matière âcre, nauséeuse, explique la *tolérance* plus grande de l'estomac pour la digitaline, qui en est absolument privée, et conduit, dans le choix des préparations pharmaceutiques de la digitale, à donner la préférence à celles qui ont eu l'eau pour véhicule ou pour menstrue; les préparations alcooliques ou éthérées retenant toujours une proportion plus forte de la substance nauséeuse.

La digitale pourprée contiendrait donc, au point de vue physiologique et thérapeutique, deux principes actifs : l'un, la digitaline, représentant l'action élective de la plante sur l'organe central de la circulation et sur la fonction uro-poétique; l'autre, matière grasse, nauséeuse (acide digitoléique), doué d'une action vomitive énergique, et auquel il faudrait rattacher sans doute des phénomènes observés sur les organes visuels.

Paris. — Typographie Félix Malteste et Ce, rue des Deux-Portes-Saint-Sauveur, 22.